

# **Oldószer, reagens vagy kicsapószer: a szuperkritikus szén-dioxid változatos felhasználási lehetőségei**

MTA Doktori Értekezés

Székely Edit



Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Vegyésszmérnöki és Biomérnöki Kar

Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék

2019



### **Köszönetnyilvánítás**

Ezúton is szeretném kifejezni személyes hálámat és nagyrabecsülésemet Dr. Simándi Béla és Dr. Fogassy Elemér professzorok iránt, akik a szuperkritikus szén-dioxidban végzett rezolválás kutatásában világszinten elsők voltak és mindketten az első kísérletbe való bekapcsolódástól támogatták munkámat, emberi és kutatói példát mutattak.

Köszönöm Dr. Faigl Ferenc, Dr. Kamarás Katalin és Dr. Kemény Sándor professzoroknak, hogy elolvasták az értekezést vagy részeit és javaslataikkal segítették a végső forma és tartalom kialakulását, valamint Dr. Horvai György és Dr. Nagy Endre professzoroknak, hogy a tézisek megfogalmazását, finomítását segítették. Köszönöm Kőrösi Mártonnak a szakmai és szerkesztési átolvasást és Szatmári Máriának az irodalomjegyzék szerkesztésében nyújtott segítségét.

A megfogalmazott összegző, átfogó értékelések nem születhettek volna meg a kutatócsoport mindenkori tagjainak áldozatos munkája nélkül. Meghatározó részt vállaltak a kísérletes munkában a szakdolgozatos, TDK-zó és diplomázó hallgatóim, elnézésüket kérem, hogy terjedelmi korlátok miatt a neveiket nem sorolom fel. A rendszeres gondolatébresztő, konstruktív, elmélyült szakmai beszélgetéseket, a rengeteg kísérleti és elméleti munkát köszönöm doktoránsaimnak. A doktoránsoknak, akikkel közösen elért eredmények az értekezésben is szerepelnek (Dr. Molnár Péter, Dr. Utczás Margita, Dr. Bánsághi György, Dr. Lőrincz László, Kőrösi Márton, Amit D. Zodge). A doktoránsoknak, akikkel való közös eredmények a tématerület egységessége miatt ebbe az értekezésbe nem épülhettek be (Alba Calvo García, Dévényi Dániel) valamint akiknél a dolgozat elkészülését segítettem csak, így szintén nem szerepelnek az eredményeik az értekezésben (Dr. Kmecz Ildikó, Dr. András Csaba Dezső, Höltzlné Pländer Szabina). Nélkületek a mindennapok szürkébbek lettek volna; köszönöm, hogy megbízhatok bennem. Hálás vagyok Dr. Vági Erikának, akinek a lelkesedése és szakmai elkötelezettsége inspiráló akkor is, amikor nem süt a nap és Dr. Kmecz Ildikónak, hogy bármikor, bármiben számíthattam rá az elmúlt öt évben. Remélem még sokáig dolgozunk együtt. Köszönöm Benkéné Lódy Ilona, Kerekes András, Szabó Ildikó és Zsitvai Mihály támogatását az operatív feladatokban. Külön köszönet illeti a hivatkozott saját közlemények összes társszerzőjét.

Az itt bemutatott eredmények elsősorban a Budapest Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszékén készültek. Köszönöm minden oktató-kutató és oktatást segítő kolléga támogatását. Hálás vagyok a támogató légkörért, a gondolkodás és a kutatás szabadságáért, amit minden közvetlen és közvetett főnököm kérés nélkül biztosított.

Az értekezésben bemutatott nagynyomású berendezéseket, változatos vegyszereket és kémiai analitikát igénylő eredmények nem születhettek volna meg a kutatómunkát támogató szervezetek, a feladatokkal minket megbízó ipari partnerek nélkül. A bizalmukat, támogatásukat ezúton is köszönöm.

Hálás vagyok a szüleimnek, amiért úgy neveltek, ahogy. Miattatok merek belevágni újabb és újabb feladatokba; ilyenkor a nehézség megoldandó rejtvényné válik, és ez boldoggá tesz.

Az értekezés nem születhetett volna meg a férjem folyamatos, önzetlen támogatása nélkül. Köszönöm, hogy Te vagy a biztos pont a világomban.

## Tartalom

Jelölésjegyzék	5
1 Bevezetés	13
2 A szuperkritikus szén-dioxid	16
2.1 Az oldhatóság szuperkritikus szén-dioxidban	17
2.1.1 Az oldhatóság becslése empirikus egyenletekkel	21
2.2 A polaritás szerepe	23
2.3 Az anyagátadási tényező számítása	24
2.3.1 A viszkozitás számítása és mérése	25
2.3.2 A diffúzió szuperkritikus oldószerben	26
3 Mérési módszerek	30
3.1 Oldhatóság, sűrűség, olvadáspont-csökkenés és viszkozitás mérése nyomás alatt	30
3.1.1 Oldhatóság mérése dinamikus módszerrel	30
3.1.2 Oldhatóság mérése statikus módszerrel, sűrűség és szilárd anyagok olvadáspont csökkenésének meghatározása	32
3.1.3 Viskozitás mérése	35
3.2 Szuperkritikus fluidum extrakció	37
3.3 Szakaszos üzemeltetésű nyomás alatti autoklávok	40
3.3.1 Nyomás alatti autokláv mintavételezési és mosási lehetőséggel	40
3.3.2 Hosszú idejű, magas hőmérsékletű reakciók vizsgálatára alkalmas kialakítás	43
3.3.3 Szakaszos autokláv vizuális megfigyelési lehetőséggel	44
3.4 Félfolyamatos kristályosító	46
3.5 Nyomás alatti folyamatos reaktorrendszer	47
4 A szén-dioxid mint reakcióközeg illetve szelektív oldószer	49
4.1 Diasztereomer-képzésen alapuló rezolválás	49
4.1.1 In vacuo diasztereomer-képzést követő extrakciós elválasztás	49
4.1.2 In situ sóképzés	60

4.2	Enzimkatalizált kinetikus rezolválás szuperkritikus szén-dioxidban	66
4.2.1	Szubsztrát és termék extraktív elválasztása enzimkatalizált kinetikus rezolválás után (one pot)	66
4.2.2	A szubsztrát - termék elválasztás tervezése az észterezőszer láncosságának növelésével	70
4.2.3	Folyamatos enzimkatalizált kinetikus rezolválás	74
4.3	Szuperkritikus szén-dioxid alkalmazása diffúzió kontrollált feladatok megoldásában ...	81
4.3.1	Szén nanocsövek töltése	81
4.3.2	Aerogélek	84
4.3.3	Polimerek színezése	89
5	Szén-dioxid mint reagens	95
5.1	Karbén és szén-dioxid addukt képződés ionos folyadékban	95
5.2	Karbamát só képződése primer aminből, és ezek felhasználása <i>in situ</i> rezolválás során	100
5.3	A szén-dioxid geológiai tárolása során fellépő reakciók kísérletes vizsgálata	105
6	Diasztereomer sóképzésen alapuló rezolválások szén-dioxid kicsapószerrel	113
6.1	A rezolválási módszer	114
6.2	A nyomás, a hőmérséklet és a segédoldószer mennyiség és minőség hatása	118
6.3	Oldhatósági paraméter	123
6.4	A diasztereomer sók oldódása	126
7	Nagy enantiomertisztaságú szilárd termékek előállítása szuperkritikus szén-dioxiddal	133
7.1	Enantiomerkeverékek tisztítása mólekvalensnél kevesebb királis reagenssel	133
7.1.1	Komplexbépzést követő szuperkritikus szén-dioxidos extrakció	133
7.1.2	Enantiomerkeverékek félmólekvalens rezolválása antiszolvens frakcionálással	134
7.2	Diasztereomer sók tisztítása antiszolvens frakcionálással	136
7.3	Nem racém keverékek antiszolvens frakcionálása	141
8	Összefoglalás	143
9	Irodalomjegyzék	146

## Jelölésjegyzék

A jelölésjegyzékben a dolgozatban több helyen használt jelöléseket soroltam fel. Azokat a jelöléseket, amelyek csak egyetlen egyenletben szerepelnek itt nem jelenítem meg, azonban az adott helyen megmagyarázom.

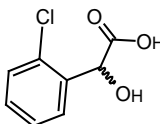
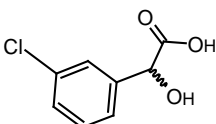
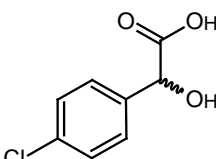
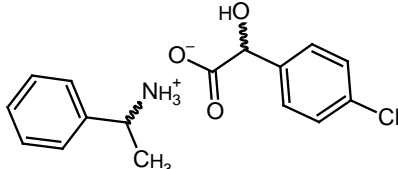
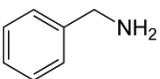
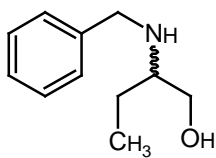
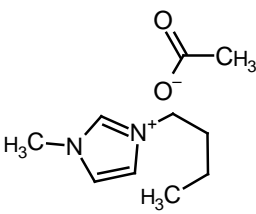
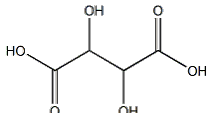
Jelölés v. rövidítés	Név, értelmezés	Mértékegység (ha van)
$c$	koncentráció	mol/cm <sup>3</sup> , g/cm <sup>3</sup>
CALB	<i>Candida antarctica</i> lipáz B	
$C_m$	moláris hőkapacitás	J/(mol·K)
$CO_2^{rel}$	relatív szén-dioxid felhasználás (bemérésre vonatkoztatott CO <sub>2</sub> tömeg)	g/g
$c_{s\acute{o}}$	látszólagos sókoncentráció	g/cm <sup>3</sup>
$D$	diffúziós együttható	m <sup>2</sup> /s
$D_{11}$	öndiffúziós tényező	m <sup>2</sup> /s
$de$	diasztereomer-tisztaság	%
$d_p$	jellemző hossz méret	m
$E$	kohéziós energia	J
$E_d$	diszperziós energia	J
$ee$	enantiomer-tisztaság	%
$E_F$	oldhatóság növekedési faktor	
$E_h$	hidrogénhíd kötésből származó energia	J
$E_p$	poláris kölcsönhatási energia	J
$F$	szelektivitást jellemző paraméter	-
$HSP$	Hansen-oldhatósági paraméter	MPa <sup>1/2</sup>
$k$	reakciósebességi együttható	rendüségétől függő
$m_{elm}$	elméleti maximális diasztereomer-só tömeg	g

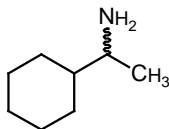

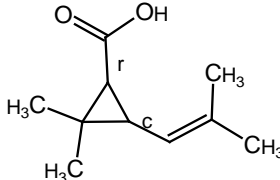
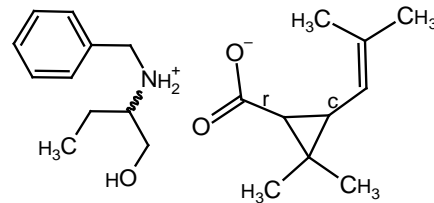
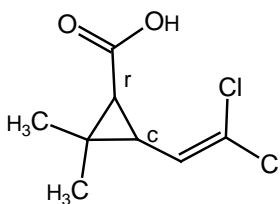
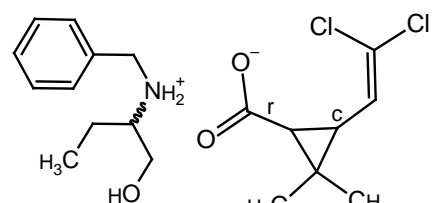
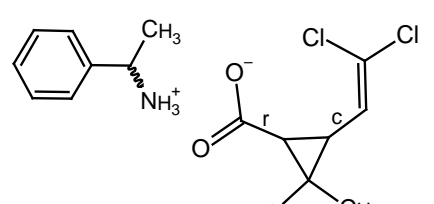
$mr$	mólarány	mol/mol
$\dot{m}$	tömegáram	kg/s
$\dot{n}$	móláram	mol/s
$n$	anyagmennyiség	mol
$N_a$	Avogadro-szám	$6,022 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$
$O$	oldhatóság	g/dm <sup>3</sup>
$P$	nyomás	Pa
$r$	fajlagos, sztöchiometriától független reakciósebesség	mol/(m <sup>3</sup> ·s)
$R$	tömegarány vagy mólarány (CO <sub>2</sub> és segédoldószer)	g/g v. mol/mol
$R_{\text{áll}}$	egyetemes gázállandó	8,314 J/(mol·K)
$Re$	Reynolds-szám	-
$S_{\text{BET}}$	látszólagos fajlagos felület (BET)	m <sup>2</sup> /g
$sc$	szuperkritikus	
$S_R$	szelektivitás (raffinátum)	-
$ss$	látszólagos oldhatóság	g/g CO <sub>2</sub>
$T$	hőmérséklet	°C vagy K
$t$	idő	s
$u$	oldószer lineáris sebesség	$\frac{m}{s}$
$v$	sebesség	m/s
$V_m$	moláris térfogat	cm <sup>3</sup> /mol
$X$	konverzió	-
$y$	oldhatóság	mol/mol

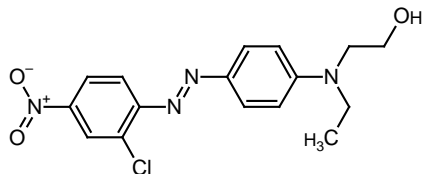
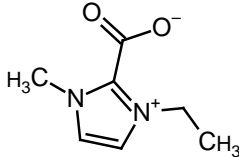
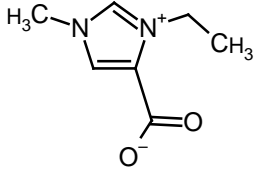
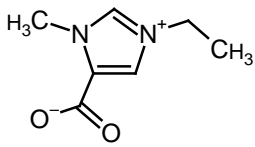
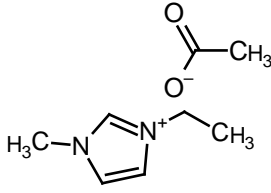
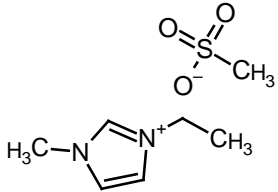
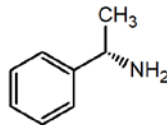
$Y_{\text{Extr}} \text{ ill } Y_{\text{Raff}}$	hozam; racémra vonatkoztatott, extraktum illetve raffinátum	g/g v. %
$Y_R$	hozam; elméleti maximális diasztereomersó tömegre vonatkoztatott preparatív hozam	g/g v. %
$\Delta H_v$	párolgáshő	J/mol
$\eta$	dinamikai viszkozitás	μPas
$\rho_r$	redukált sűrűség	-
$M$	molekulatömeg	g/mol
$\delta$	Hildebrand-paraméter	MPa <sup>1/2</sup>
$\delta_d$	HSP diszperziós tag	MPa <sup>1/2</sup>
$\delta_h$	HSP H-híd tag	MPa <sup>1/2</sup>
$\delta_p$	HSP poláros tag	MPa <sup>1/2</sup>
$\rho$	sűrűség	g/cm <sup>3</sup>
$\eta$	dinamikai viszkozitás	Pas
<i>Indexek</i>		
$c$	kritikus	
$E$	extraktum	
$R$	raffinátum	
$r$	redukált	

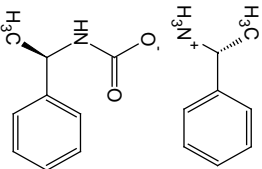
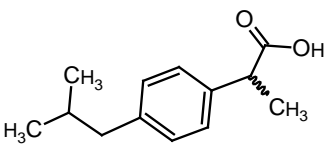
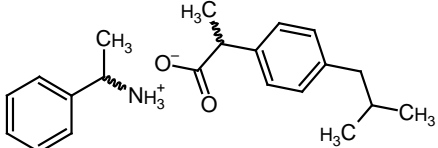
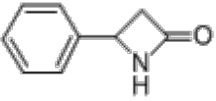
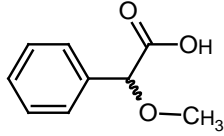
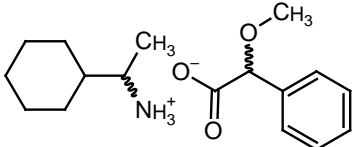
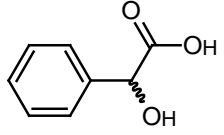
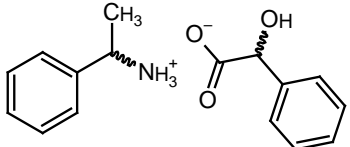


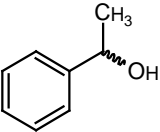
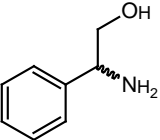
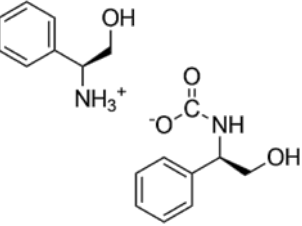
**A vizsgált fontosabb vegyületek és használt rövidítésük**

<p>2CIMS</p> <p>2-klórmandulasav</p> <p>2-hidroxi-2-(2-klórphenil)ecetsav</p>	
<p>3CIMS</p> <p>3-klórmandulasav</p> <p>2-hidroxi-2-(3-klórphenil)ecetsav</p>	
<p>4CIMS</p> <p>4-klórmandulasav</p> <p>2-hidroxi-2-(4-klórphenil)ecetsav</p>	
<p>4CIMS-FEA só</p> <p>[(1-feniletil)ammónium]-(4-klórmandelát)</p>	
<p>BA</p> <p>benzil-amin</p>	
<p>BAB</p> <p>2-(benzilamino)bután-1-ol</p>	
<p>BMIM-Ac</p> <p>(1-butil-3-metilimidazolium)-acetát</p>	
<p>BS</p> <p>borkősav</p>	

CEA 1-ciklohexiletán-1-amin	
CHD <i>transz</i> -ciklohexán-1,2-diol (racém elegy)	
CKS <i>cisz</i> -krizantémsav <i>cisz</i> -2,2-dimetil-3-(2-metilprop-1-enil)ciklopropán-1-karbonsav	
CKS-BAB só [benzil-(1-hidroxibután-2-il)ammónium]-[ <i>cisz</i> -2,2-dimetil-3-(2-metilprop-1-enil)-ciklopropán-1-karboxilát]	
CPS <i>cisz</i> -permetrinsav <i>cisz</i> -3-(2,2-diklóretenil)-2,2-dimetilciklopropán-1-karbonsav	
CPS-BAB só [benzil-(1-hidroxibután-2-il)ammónium]-[ <i>cisz</i> -3-(2,2-diklóretenil)-2,2-dimetilciklopropán-1-karboxilát]	
CPS-FEA só [(1-feniletil)ammónium]-[ <i>cisz</i> -3-(2,2-diklóretenil)-2,2-dimetilciklopropán-1-karboxilát]	

<p>DR-13 (Disperse Red 13)</p> <p>2-(<i>N</i>-{4-[(2-klór-4-nitrofenil)diazenil]fenil}-<i>N</i>-etilamino)etanol</p>	
<p>EMIM2.CO<sub>2</sub></p> <p>1-etil-3-metilimidazolium-2-karboxilát</p>	
<p>EMIM4a.CO<sub>2</sub></p> <p>3-etil-1-metilimidazolum-4-karboxilát</p>	
<p>EMIM4b.CO<sub>2</sub></p> <p>1-etil-3-metilimidazolium-4-karboxilát</p>	
<p>EMIM-Ac</p> <p>(1-etil-3-metilimidazolium)-acetát</p>	
<p>EMIM-Mez</p> <p>(3-etil-1-metilimidazolium)-mezilát</p>	
<p>FEA</p> <p>1-feniletán-1-amin</p> <p>1-feniletán-1-amin</p>	

FEA-karbamát, (FEA) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> ,  {[( <i>R</i> )-1-feniletil]ammónium}- <i>N</i> -[( <i>R</i> )-1-feniletil]karbamát}	
IBU  ibuprofén  2-[4-(2-metilpropil)fenil]propánsav	
IBU-FEA só  [(1-feniletil)ammónium]-[2-(4-izobutilfenil)propanoát]	
LAK  4-fenilazetidin-2-on	
MMS  $\alpha$ -metoximandulasav  2-fenil-2-metoxiecetsav	
MMS-CEA só  [(1-ciklohexyletil)ammónium]-(2-fenil-2-metoxiacetát)	
MS  mandulasav  2-fenil-2-hidroxiecetsav	
MS-FEA só  [(1-feniletil)ammónium]-mandelát	

<p>PE</p> <p>1-feniletanol</p>	
<p>PhG</p> <p>fenilglicinol</p> <p>2-amino-2-feniletán-1-ol</p>	
<p>PhG-karbamát, (PhG)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub></p> <p>[(1-fenil-2-hidroxietil)ammónium]-[N-(1-fenil-2-hidroxietil)karbamát]</p>	

## 1 Bevezetés

A kritikus ponthoz közel az anyagok különleges tulajdonságokkal rendelkeznek. Ez felhasználható arra, hogy eddig nem létező termékeket alkossunk meg, vagy hatékonyabban végezhessünk el egy elválasztási vagy szintetikus feladatot, esetleg csökkentjük a szerves oldószer felhasználását [1]. A kritikus pont (nyomás és/vagy hőmérséklet) alatt szubkritikus, míg felett szuperkritikus állapotról beszélünk. Alkalmazás szempontjából a szubkritikus folyadékok és a szuperkritikus fluidumok a jelentősek, mert ezek viszonylag nagy sűrűsége számottevő oldóképességgel jár együtt, a hagyományos folyadékokhoz viszonyítva viszkozitásuk alacsony, és a diffúzió gyors. Mindezek előnyök az anyagátbocsátási folyamatok esetében. Jelen dolgozat 2. fejezetében ezeket a legfontosabb tulajdonságokat, valamint ezek matematikai leírására használt fontosabb, általam is alkalmazott egyenleteket mutatom be, azonban a dolgozat további, saját eredményeket tartalmazó fejezetei remélem enélkül is érthetőek. A 3. fejezetben pedig tíz különböző, meghatározó részvételemmel kialakított nagynyomású mérőrendszert, kísérleti berendezést, és a jellemző kísérleti módszereket ismertetem.

Oldószerként a víz, az etanol és a szén-dioxid iparágtól függetlenül korlátozás nélkül alkalmazható. A szén-dioxid azonban az első kettővel szemben csak atmoszférikusnál nagyobb nyomáson képes jelentős mennyiségű anyagot oldani, oldószerként jellemzően szuperkritikus állapotban használják. Ekkor is elsősorban az apoláris, mérsékelt molekulatömegű komponensek oldódnak jól szén-dioxidban [1], bár vannak kivételek, mint pl. a fluorozott [2] polimerek. Az etanolt elterjedten használják adalékoldószerként a szén-dioxid polaritásának növelésére, extrakciós technikáknál max. 15 %-ban [3]. Szuperkritikus fluidum kromatográfia mozgófázisaként rendszeresen valójában szubkritikus elegyet használnak. A szén-dioxid módosítójaként nemcsak az etanol, hanem szinte bármilyen jellemző kromatográfiás oldószer alkalmazható. A szub- és szuperkritikus víz alkalmazásai az utóbbi évtizedben egyre intenzívebben kutatott területekké váltak, a részleges és teljes oxidációtól [4] a biomassza cseppfolyósításon vagy elgázosításon [5], az extrakción [6] keresztül a nanoméretű fémoxidok [7] folyamatos előállításáig számos területen bizonyultak hatékonynak. Egyéb szub- és szuperkritikus oldószereket alkalmaznak az olajiparban [8] (C3-C5 frakciók), vagy a polimeriparban (monomerek és elegyeik) [2] egy-egy célfeladat megoldására, de ezek nem tekinthetők általánosan elterjedtnek.

A nyomás alatti rendszerek alkalmazása akkor lehet gazdaságos és célszerű, ha egyértelmű, jól meghatározható előnye van az atmoszférikus alternatívával szemben, amennyiben ilyen létezik. Ez az előnye, a teljesség igénye nélkül, lehet jelentősen megnövekedett reakciósebesség, kiemelkedő szelektivitás, új és más módon nem előállítható termék, pl. kompozit vagy kontrollált szemcseméret-eloszlású termék, illetve kisebb környezetterhelés vagy energiaigény. Az értekezésemben azokat az új tudományos eredményeket foglalom össze, amelyek hozzájárulnak a szuperkritikus szén-dioxid oldószerként, reakcióközegként, reakciópartnerként illetve kicsapószerként való alkalmazásakor kísérletesen tapasztalt jelenségek elméleti hátterének megértéséhez.

A 4. fejezetben olyan rendszereket mutatok be, amelyeknél a szén-dioxidot módosítószer nélkül lehet oldószerként használni. Diasztereomer képzésen alapuló, illetve enzimkatalizált kinetikus rezolválás esetén bemutatok olyan sikeres elválasztásokat, amelyeknél a reakció és az elválasztó művelet megfelelő kapcsolásával enantiomertiszta termékeket kaphatunk. Ezen reakcióval kapcsolt elválasztási lépések sikerének kulcsa a reakciósebesség és a szén-dioxidban való oldhatóság nyomás és hőmérséklet segítségével való finomhangolása. A folyadékokban jellemzőnél nagyobb diffuzivitás előnyös az immobilizált enzimkészítményekkel katalizált reakciók esetén, valamint impregnáláskor, amelyre szintén mutatok pár sikeres megvalósítást. Azonban a szén nanocsövek belső üregének tervezett töltése az az első művelet a bemutatottak közül, amely szuperkritikus szén-dioxid hatására vált egyáltalán hatékonyan megvalósíthatóvá. Hidrogélből aerogélt előállítani leghatékonyabban szintén szuperkritikus szén-dioxidos extrakcióval lehet, alkogélen keresztül. Kísérleti eredményekkel és elméleti megfontolások segítségével mutatom meg, hogy miért előnyösebb az aerogélek végig szuperkritikus szárítása a korábban jellemzően használt folyadék szén-dioxidos mosást követő rövid szuperkritikus szén-dioxidos extrakciónál.

A legtöbb esetben inertnek tekinthető szén-dioxid viszonylag alacsony hőmérsékleten is reakcióba léphet. Az 5. fejezetben néhány különleges, elsőként vagy egyedi módon vizsgált reakciót, ezek kísérletes vizsgálatával kapcsolatos eredményeket és ezek jelentőségét mutatom be. Ionos folyadékokban a nagynyomású szén-dioxid remekül oldódik, oldódás közben csökkenti a viszkozitást és az olvadáspontot, alkalmas reagensek bevitelére, illetve az ionos folyadékoknak a szén-dioxid leválasztás során is szerepe lehet. Az imidazólium kationt tartalmazó ionos folyadékok a leggyakrabban alkalmazottak közé tartoznak szén-dioxidos rendszerekben is, azonban az alkalmazás során figyelni kell az itt bemutatott karbénképződésen

keresztül lejátszódó szén-dioxid addíciós reakciókra. Ezek az addíciós reakciók, amelyek a már korábban ismert 2-es helyzetű addukt mellett 80 °C felett 4-es helyzetű adduktokat is eredményeznek egyensúlyra vezető reakcióban és 30-35%-os konverzióval játszódnak le, és alapvetően megváltoztathatják az imidazólium alapú ionos folyadékokban szén-dioxidos közegben lejátszódó reakciók értelmezését. Az etil-metil-imidazólium kationt tartalmazó ionos folyadékok esetén azt találtuk, hogy a kation bázicitása fontos a karbén képződés és a szén-dioxid addíció szempontjából. Másrésztől régóta ismert, hogy a szén-dioxid, akár csak a levegőben jelenlevő gázként is reakcióba léphet primer aminokkal. Bemutatom, hogy ez a reakció, amely szén-dioxid-nyomás alatt sokkal gyorsabb, mint atmoszférikus körülmények között, és akár teljes konverzióig is elvihető, a primer amin karbamátjának és a primer aminnak a sóját eredményezi, amely királis aminok esetén rezolválószerként is felhasználható, szén-dioxid közegben az eredeti aminnál nagyobb reakciósebesség és változatlan szelektivitás mellett. Bemutatom azt is, hogy a pórusfluidumba beoldódó szén-dioxid jelentősen megnöveli egy jellemző tárolóközet-alkotó, a kalcit beoldódási sebességét a szén-dioxid geológiai tárolása során. Ez annak ellenére fokozott kockázatot jelent, és a jelenleg használt geológiai modellek további pontosítását teszi szükségessé, hogy hosszú távon a karbonátok kicsapódása csökkenti a tárolt szén-dioxid migrációjának vagy kitörésének a veszélyét.

A szén-dioxidot, mint kicsapószer mutatam be az értekezésem 6. és 7. fejezetében. Hat diasztereomer sóképzésen alapuló rezolválás esetében hasonlítom össze és rendszerezem a gáz antiszolvens frakcionálás esetében tapasztalt oldószer összetétel-, nyomás- és hőmérséklet-hatást. Az ibuprofén – (*R*)-1-feniletánaminnal metanol, etanol és propanol oldószerekből kiinduló rezolválásainál a Hansen oldhatósági paraméter segítségével demonstrálom, hogy ezek a diasztereomersó-fázis szelektivitására gyakorolt hatások leírhatóak az oldhatósági paraméter modellel, amely a maximális szelektivitást eredményező körülmények meghatározáshoz szükséges kísérletszámot jelentősen lecsökkenti, valamint arra utal, hogy az oldhatóság a kulcsparaméter a kicsapósos kristályosításon alapuló rezolválások esetében. Széles tartományban bemutatam továbbá a diasztereomer sók átkristályosításán alapuló diasztereomertisztaság növelés lehetőségét és korlátait. Ezeket elsőként vizsgáltunk szuperkritikus szén-dioxid kicsapószerrel. Elsőként végeztünk továbbá szkalemikus elegyek tisztítását, és demonstráltuk az enantiomerek önszerveződését szuperkritikus szén-dioxidos kicsapás esetében is.



## 2 A szuperkritikus szén-dioxid

A szuperkritikus fluidumok felhasználási területei az utóbbi két évtizedben egyre szerteágazóbbá válnak; a hagyományos és nagyüzemi léptékben elterjedten alkalmazott extrakció és kromatográfia mellett az impregnálást, festést, mikronizálást, kompozitok készítését, hűtő- vagy hőtároló közegként való alkalmazást, valamint a kémiai reakciókat emelném ki. Ezek először tudományos eredményekben, majd kísérleti üzemben, majd többségük termelésben is alkalmazásra került már.

A szuperkritikus állapot értelmezése a mai napig nem tisztázott [9]; elméleti megfontolásokra alapozott, a mérnöki gyakorlat számára is megfelelő leírása hiányzik, ezért intenzív kutatások témája. A klasszikus definíció szerint szuperkritikus állapotúnak nevezünk egy anyagot, ha nyomása és hőmérséklete az adott anyagra (tisztá komponensre) jellemző kritikus értékeknél magasabb. A felhasználás szempontjából az a tartomány érdekes, ahol a redukált nyomás (a rendszer nyomása és a kritikus nyomás hányadosa) 1-10, a redukált hőmérséklet ( $T/T_c$ -ben megadva, a nyomással analóg módon) 1-1,5 közötti tartományba esik. A kialakuló ún. fluid állapot fizikai-kémiai jellemzői a gáz- és folyadék-halmazállapotra jellemző értékek közé esnek, és a nyomással illetve hőmérséklettel nagymértékben változnak. A szuperkritikus fluidumra jellemző, hogy kitölti a rendelkezésre álló teret, hőmérséklet-csökkentéssel érzékelhető fázisállapotváltozás nélkül folyadék-, nyomáscsökkentéssel pedig gáz-halmazállapotba megy át. A szuperkritikus fluidum tulajdonságai (sűrűség, viszkozitás, diffúziós együttható, dielektromos állandó) nagymértékben függenek az aktuális állapothatározóktól. Tekinthetők összenyomott gáznak vagy nagy kompresszibilitású folyadéknak. Értelemszerűen annál jobb az ilyen típusú, hagyományos rendszereken alapuló leírás, minél közelebb van a szuperkritikus oldószer fluidum-állapota a modellekben feltételezett gáz- illetve folyadékszerű állapothoz. A szuperkritikus tartományt ma már sokszor a gyakorlatnak is megfelelően folyadékszerű és gázszerű viselkedést mutató tartományokra osztják fel; ezeket a tartományokat elválasztják az ún. Widom-vonalak (Widom régió), amelyek értelmezését és számítását magyar nyelven Imre Attila MTA doktori disszertációjában [10] foglalta össze.

Elegyek esetén a (nagynyomású) fázisegyensúlyok rendkívül bonyolulttá válhatnak, és a klasszikus eszközökkel nem is írhatóak le. Ha egy anyagot feloldunk egy szuperkritikus oldószerben, az oldhatóságot az oldott molekula körüli mikrokörnyezet befolyásolja. Ez a

mikrokörnyezet nagymértékben eltérhet a főtömegben mérhető oldószerjellemzőktől. A szuperkritikus oldószerek nagy kompresszibilitása miatt az oldáskor kialakuló oldószer - oldott anyag, illetve oldószer - oldószer kölcsönhatások elegendően nagyok ahhoz, hogy az oldott molekula közvetlen molekuláris környezetében illetve tovaterjedően lokális sűrűség növekedést okozzanak. A lokális sűrűség növekedés, mint statikus jelenség helyett a modernebb elmélet szerint a szuperkritikus közegre jellemző sűrűségfluktuáció segíti elő az oldódást. A jelenséget spektrofotometriával számos csoport igazolta [11]. A magyarázatok eleinte egy-egy oldott anyag molekulából és számos azt körülvevő oldószer molekulából létrejövő asszociátumok, ún. klaszterek kialakulását feltételezték, ma azonban ezek léte inkább statisztikusan értelmezendő. Fontos azonban, hogy a lokális sűrűsénövekedés makroszkopikus méretűvé leginkább a kritikus pont körüli régióban válik, ahol az oldószer-molekulák közötti vonzóerők önmagukban is elősegítik nagyméretű asszociátumok kialakulását. A hatás okozhatja a nem illékony komponensek vártnál nagyobb oldhatóságát a kritikus régióban. A kritikus ponttól, főleg a kritikus hőmérséklettől messzebb felvett pontokban a hatás kevésbé jelentős. Főszabályként azonban elfogadható, hogy a kis relatív sűrűségnél (gázszerű tartomány) az ilyen asszociátumok létezése nagymértékben befolyásolhatja az oldódást illetve reakciókat, míg nagy relatív sűrűség értékeknél (folyadékszerű tartomány) a főtömeg sűrűsége a meghatározó.

A szuperkritikus oldószerben lejátszódó reakciók csoportosításánál a szakirodalom kevésbé szigorú. Szuperkritikus közegben lejátszódó reakciónak szokás tekinteni azt is, amikor a főtömeget alkotó oldószer kritikus hőmérséklete és nyomása felett van az elegy, továbbá egyetlen, homogén, a rendelkezésre álló teret kitöltő fázist alkot.

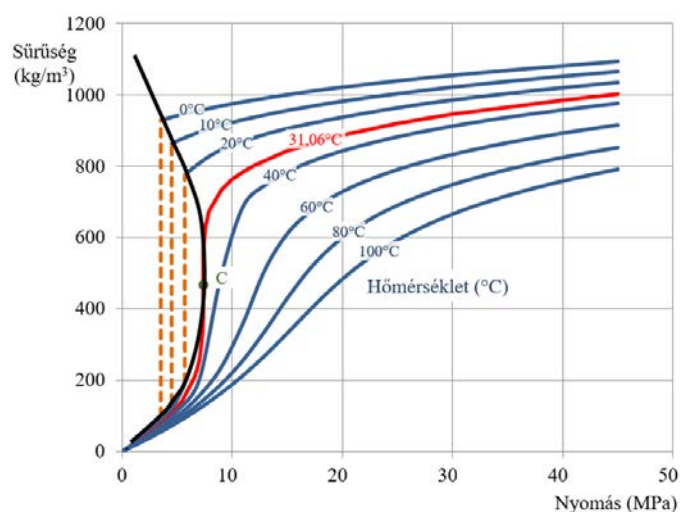
Mivel a dolgozatban csak szén-dioxiddal végzett kutatási eredményeket mutatok be, a továbbiakban azokat a szuperkritikus szén-dioxiddal kapcsolatos háttérismereteket foglalom össze a fejezetben, amelyek a kísérletes kutatási eredményeink elérését és értelmezését segítették elő.

## **2.1 Az oldhatóság szuperkritikus szén-dioxidban**

A 2.1. ábrán a szén-dioxid sűrűsége látható a nyomás függvényében különböző hőmérsékleteken. Érdeemes megfigyelni, hogy állandó hőmérsékleten a szuperkritikus tartományban ( $T > 31,06\text{ °C}$ ,  $P > 7,1\text{ MPa}$ ) a nyomás növelésével a sűrűség monoton nő, de a kritikus hőmérséklethez közel (pl.  $40\text{ °C}$ ) kb.  $12\text{ MPa}$  nyomásig kis nyomásváltozáshoz nagy sűrűségváltozás tartozik, majd  $12\text{ MPa}$  felett a görbe meredeksége lecsökken. A különböző

izotermák legnagyobb meredekségű szakaszai a kritikus sűrűség közelébe esnek (a relatív sűrűség  $\approx 1$ ), ez a tartomány felel meg a Widom-régióknak. Megjegyzem, hogy bizonyos anyagi jellemzők esetében (pl. moláris hőkapacitás, izotermikus kompresszibilitás) ebben a tartományban maximum jelentkezik.

Saját munkám szempontjából azonban a szén-dioxid oldóképességének a nyomás és hőmérsékletfüggése volt a legfontosabb, amely a legegyszerűbb értelmezés szerint a folytonosan változó sűrűséggel (2.1. ábra) hozható összefüggésbe. Jellemzően a különböző oldott anyagok, tesztmolekulák, oldhatósága a szuperkritikus szén-dioxidban azonos trendeknek megfelelően változik a körülmények változtatásával. Ezért szokás az szén-dioxid oldóképességről beszélni a paraméterek hatásának tárgyalásakor, annak ellenére, hogy egy anyag oldhatósága könnyen számszerűsíthető, az oldóképesség azonban nem. A nagyobb sűrűség jobb oldóképességet jelent, azonban ennek a szemléletmód szempontjából fontos megállapításnak a számszerűsítése empirikus egyenletekkel lehetséges csak (ld. 2.1.1. fejezet).



2.1. ábra. A szén-dioxid sűrűsége a nyomás függvényében különböző hőmérsékleten.

Az oldóképesség jobb modellezését valósíthatjuk meg az oldhatósági paraméterek használatával. Ebben a modellben a kulcs-paraméter a térfogati kohéziós energia négyzetgyöke, a Hildebrand-paraméter ( $\sigma$ ). A modell alapelve az, hogy ha az oldott anyag és az oldószer oldhatósági paraméterei között kicsi a különbség, akkor korlátlanul elegyednek egymásba, amennyiben nagyon eltérnek, akkor a kölcsönös oldhatóság kicsi.

$$\delta = [(\Delta H_v - R_{\text{all}}T)/V_m]^{1/2}, \quad (2.1)$$

ahol  $\Delta H_v$  az eredeti definíció szerint a párolgáshő,  $R_{all}$  az egyetemes gázállandó,  $T$  a hőmérséklet K-ben,  $V_m$  pedig a moláris térfogat.

Az egyenlet eredeti formája (2.1. egyenlet) szuperkritikus fluidumok esetén rendkívül nehézkesen használható csak, hiszen a párolgáshő nem értelmezhető a szuperkritikus tartományban. 1968-ban Giddings [12] arra az eredményre jutott, hogy az oldhatósági paraméter arányos a redukált sűrűséggel. Az SI mértékegységekre átalakított változatot adom meg szén-dioxidra a 2.2. egyenletben [13] alapján.

$$\delta [\text{MPa}^{1/2}] = 8,1 \cdot \rho_r [\text{kg/m}^3] \quad (2.2)$$

$\rho_r = \frac{\rho}{\rho_c}$ , ahol  $\rho_r$  a relatív és  $\rho_c$  a kritikus sűrűség.

A szakirodalomban ez a redukált sűrűség alapján történő számolás terjedt el, azonban számos egyéb megközelítés is létezik [14–16]. A közelítések azért szükségesek, mert a szuperkritikus állapot számítására a van der Waals állapotegyenletet alkalmazhatósága korlátozott [17].

A Hildebrand-féle oldhatósági paraméter modell továbbfejlesztésének tekinthetjük a Hansen-modellt. A Hansen-paraméterek alkalmazásakor három tag együttes, vagy külön-külön alkalmazott hatását vehetjük figyelembe az oldóképesség értékelésekor ( $\delta_d$ , azaz diszperziós,  $\delta_p$ , azaz poláros ill.  $\delta_h$ , azaz H-híd). Ezek árnyaltabban jellemzik az oldott anyag és az oldószer közötti fizikai kölcsönhatásokat, és alkalmazásuk szuperkritikus fluidumok esetén is egyre elterjedtebb [15].

A Hansen-feltételezés szerint a teljes kohéziós energia a három kölcsönhatási energia összegéből adódik össze, azaz  $E = E_d + E_p + E_h$ , ahol  $E_d$  diszperziós kölcsönhatási energia,  $E_p$  poláris kölcsönhatási energia, és  $E_h$  a hidrogén-hidas kölcsönhatásból származó energia. Ennek megfelelően a fenti egyenletet osztva a moláris térfogattal megkapjuk a megfelelő oldhatósági paraméterek négyzetét (2.3. egyenlet).

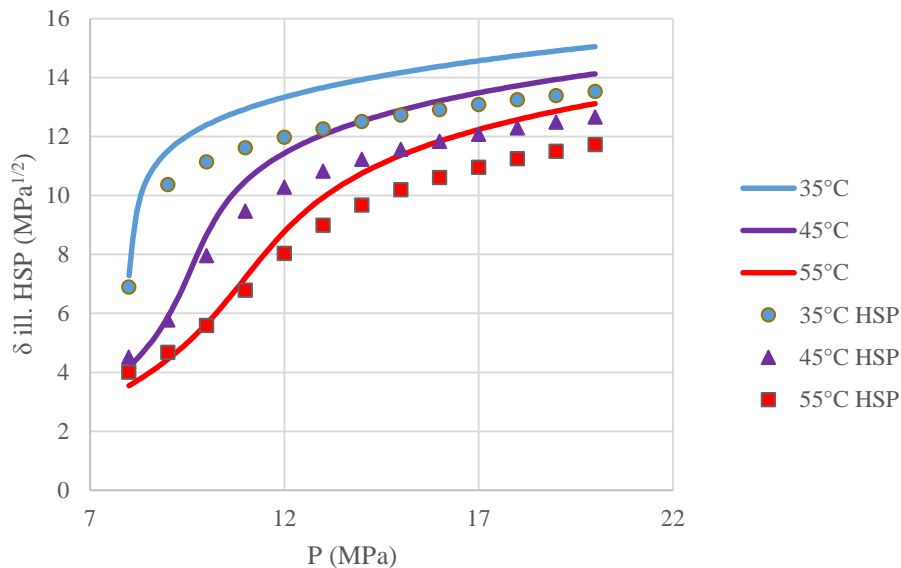
$$\text{HSP}^2 = \delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2 \quad (2.3)$$

Nem-poláris és hidrogén-kötés kialakítására nem képes oldószerek esetén a HSP és a Hildebrand oldhatósági paraméter értéke közel megegyezik [18], azonban az értéket jelentősen befolyásolja a választott állapotegyenlet. Saját tapasztalatom (2.2 ábra) megegyezik a Marcus által 2018-ban [13] közölttel, miszerint a különböző számítási módszerek hasonló trendet jósolnak, azonban a számított oldhatósági paraméter értékek számottevően eltérnek. A 2.2

ábrán a 2.2. egyenlet eredményét ábrázoltam szén-dioxid esetében a nyomás függvényében különböző hőmérsékleteken (folytonos vonal,  $\sigma$ ) illetve a Williams [15] által javasolt egyenletet (2.4 egyenlet) a HSP számítására (szaggatott vonal).

$$\text{HSP}^2 = \left[ \frac{\delta_{\text{dref}}}{\left( \frac{V_{\text{mref}}}{V_{\text{m}}} \right)^{-1,25}} \right]^2 + \left[ \frac{\delta_{\text{pref}}}{\left( \frac{V_{\text{mref}}}{V_{\text{m}}} \right)^{-0,5}} \right]^2 + \left[ \frac{\delta_{\text{href}}}{e^{\left[ -1,32 \cdot 10^{-3} \cdot (T_{\text{ref}} - T) - \ln \left[ \left( \frac{V_{\text{mref}}}{V_{\text{m}}} \right)^{0,5} \right] \right]}} \right]^2 \quad (2.4)$$

A referenciaértékek:  $V_{\text{mref}} = 0,03913 \text{ m}^3/\text{mol}$ ,  $T_{\text{ref}} = 298,15 \text{ K}$ ,  $\delta_{\text{dref}} = 15,7 \text{ MPa}^{1/2}$ ,  $\delta_{\text{pref}} = 6,3 \text{ MPa}^{1/2}$ ,  $\delta_{\text{href}} = 5,7 \text{ MPa}^{1/2}$  a Hansen oldhatósági paraméter kézikönyvben [19] közölt módosított értékek alapján.

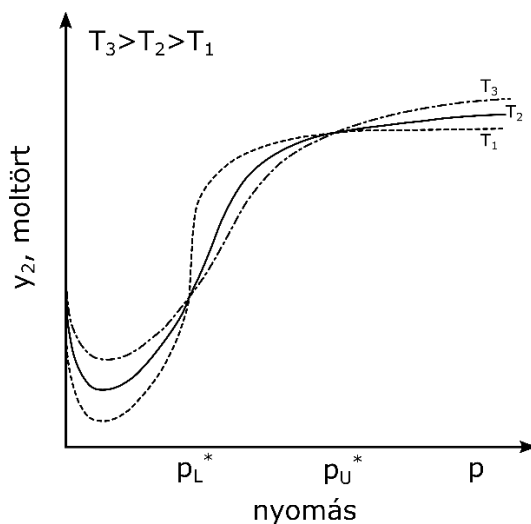


2.2. ábra. A redukált sűrűség felhasználásával (folytonos vonal) illetve referenciaértékre vonatkoztatott moláris térfogat felhasználásával (pontosorozat) számított oldhatósági paraméter értékek változása a nyomás függvényében szén-dioxid esetében különböző hőmérsékleteken.

Az oldhatósági paraméterek ennek ellenére jól használhatóak a szuperkritikus oldószerben való oldhatóság, illetve túltelítettség jellemzésére, becslésére. Fontos azonban felhívni a figyelmet a számolások során a homogén, azonos módszer alapján számított értékek felhasználására. A 7.3. fejezetben a Williams-féle számítást használtam.

Az oldhatóságot nem csupán a szuperkritikus szén-dioxid sűrűségének, hanem külön a nyomásának és a hőmérsékletének függvényében kell meghatározni, ugyanis jól ismert jelenség

a keresztezési nyomásérték (cross over pressure) létezése, amely nyomásnál az oldhatósági izotermák metszik egymást (2.3. ábra). A jelenség oka, hogy ezeknél a nyomásértékeknél az oldott anyag tenziójának és az oldószer sűrűségének hatása az oldhatóságra kiegyenlíti egymást. Az előbbi a hőmérséklettel nő, míg az utóbbi a hőmérséklettel csökken, azonban a változás mértéke nyomásfüggő.



2.3. ábra. Szilárd anyag oldhatósága szén-dioxidban a nyomás függvényében különböző hőmérsékleteken, sematikus ábrázolás, az alsó és felső keresztezési nyomás szemléltetése Foster és mtsi munkája [20] alapján.

### 2.1.1 Az oldhatóság becslése empirikus egyenletekkel

A szuperkritikus szén-dioxidban való oldhatóság relatíve nagy bizonytalansággal becsülhető empirikus egyenletekkel, azonban ezek az illesztés alapjául szolgáló kísérletek mérési tartományában biztonsággal használhatóak. Méréseket elsősorban magában a szén-dioxid oldószerben célszerű végezni, mert az azzal azonos oldhatósági paraméterrel rendelkező hexánban atmoszférikus körülmények között kapott eredmények rendkívül félrevezetőek lehetnek [21].

Az oldhatóság számítását célzó irodalom nagy része kétkomponensű (egy oldott anyag, egy oldószerben) rendszerekről szól, míg összetett komponensek oldódásával sokkal ritkábban foglalkoznak. Köztudott, hogy segédoldószer hozzáadásával, nagymértékben növelhető a szén-dioxid oldóképessége. Ehhez hasonlóan, ha keverék rendszerek oldódását vizsgáljuk, egyes komponensek oldódása nagymértékben nőhet kétkomponensű rendszerben történő oldódásához képest, ugyanis minden a szuperkritikus fluid fázisban jelenlévő oldott anyag

entrénerként viselkedik. Ezt a segédoldószer hatást a segédoldószerrel elért és a tiszta oldószerben mért oldhatóság arányaként definiálják [22].

Az oldhatóság empirikus számítására sok egyenlet található az irodalomban, ezeket gyakorlati szempontból Jouyban és mtsi [23] kiválóan foglalták össze.

Chrastil szerint az oldott anyag oldhatósága szuperkritikus állapotú szén-dioxidban a sűrűségtől és a hőmérséklettől függ. A Chrastil modell azon a feltevésen alapul, hogy a kapcsolat a szuperkritikus oldószer és az oldott anyag molekulái között egy szolvatált komplex formájában jön létre. Chrastil a 2.4. egyenletet javasolta [24]:

$$O = \rho_f^n \exp\left(\frac{a}{T} + b\right) \quad (2.4)$$

$n$  Chrastil egyenlet konstansa, a  $\text{CO}_2$  molekulák száma a szolvatált komplexben,

$a$  Chrastil egyenlet konstansa, mely az oldott anyag párolgási és az oldódási entalpiájától függ,

$b$  Chrastil egyenlet konstansa, mely az oldott anyag molekulatömegétől függ,

$O$  az oldhatóság  $\left[\frac{g}{dm^3}\right]$ ,

$\rho_f$  a széndioxid sűrűsége  $\left[\frac{g}{cm^3}\right]$ .

A Chrastil egyenletet logaritmikus formában megadva (2.5. egyenlet):

$$\ln O = A_0 + \frac{A_1}{T} + A_2 \ln \rho_f \quad (2.5)$$

$A_0$ - $A_2$  az összefüggés konstansai.

Az összefüggés konstansait kísérleti oldhatóság adatokból becsüljük.

A Chrastil egyenletet később többen is módosították, további hőmérsékletfüggő tagok hozzáadásával [25], illetve a nyomást és a hőmérsékletet mint független változókat használó polinomiális egyenleteket [23, 26, 27] használtak.

Ziger és Eckert [28] az oldhatósági paraméter modellt alkalmazta (2.6. egyenlet), kiegészítve egy oldhatóság növekedési faktorral szuperkritikus oldószerekre.

$$\ln I_p = a \left[ \frac{V_{m2} (2\delta_1 \delta_2 - \delta_1^2)}{R_{all} T} - \ln \left( 1 - \frac{\delta_1^2}{P_2} \right) \right] + b \quad (2.6)$$

$$I_p = \frac{P \cdot y_2}{P_2}$$

$I_p$  az oldhatóság növekedési faktor,

$P_2$  az oldott anyag szublimációs nyomása,

$y_2$  az oldott anyag moltörtje a telített oldatban,

$V_{m2}$  szilárd anyag moláris térfogata  $\left[ \frac{mol}{cm^3} \right]$ ,

$\delta_1$  a szuperkritikus szén-dioxid oldhatósági paramétere,

$\delta_2$  a szilárd anyag oldhatósági paramétere,

$R_{all}$  az univerzális gázállandó,

$a, b$  a modell konstansai.

## 2.2 A polaritás szerepe

Apoláris oldószereknel a polarizálhatóság a sűrűséggel növekszik, az egységnyi térfogatban elhelyezkedő molekulák számának növekedésével. H-hidas kötések kialakulására egyes szerzők szerint a szuperkritikus szén-dioxidban sem számítások, sem spektrofotometriás mérési eredmények alapján nem kell számítani, az oxigének szabad elektronpárja a szénhez közel helyezkedik el [29, 30] míg mások éppen hidrogén-hidas kötések kialakulásának lehetőségével magyarázzák egyes komponensek jobb oldhatóságát [31–34].

A szén-dioxid gyenge oldószer, oldhatósági paramétere alapján a hexánhoz áll közel. Azonban oldóképessége leginkább talán a fluorozott szénhidrogénekéhez hasonlítható. A gyakorlat számára jól használható, a megértést és a szemléletmód kialakulását elősegítő elmélet a szén-dioxid kedvelő (CO<sub>2</sub>-fil) és szén-dioxid taszító (CO<sub>2</sub>-fób) csoportok, atomok feltételezése. A CO<sub>2</sub>-fil csoportok közül leginkább ismertek a fluorozott, perfluorozott szén-hidrogének. Számos munka foglalkozott az fluor atom oldódásban, és a CO<sub>2</sub>-fil karakter kialakításában betöltött szerepével, spektrofotometriás mérések és modell számítások alkalmazásával. A szén-dioxid szénatomja koordinációs kötést hozhat létre például egy oxigén és egy fluor atommal



(itt Lewis savként viselkedik), illetve oxigén atomjai segítségével hidrogénekhez kötődhet (itt Lewis bázis). Baradie és mtsi számításai [31] alapján az O – H kötéstávolság kisebb, ha az oxigén a fluor atomhoz közel eső hidrogénnel létesít kötést, mintha a metil csoportban levő hidrogénhez kötődne. Ennek oka, hogy a fluor atom elektronszívó hatása miatt a mellette levő hidrogének savasabbak, mint a metilcsoport hidrogénjei. Egyes szerzők valószínűsítették a CO<sub>2</sub> C atomja és az F atomok közötti kölcsönhatás kialakulását [35, 36]. Más kutatócsoportok perfluorozott kisebb molekulatömegű vegyületeknél NMR-es eredményekkel bizonyították és Monte Carlo szimulációval is igazolták az F csoportok és a CO<sub>2</sub> specifikus kölcsönhatását [35, 37]. Mások, főleg kritikus feletti hőmérsékleten, a specifikus kölcsönhatásnak nem találták bizonyítékát [30, 38–40]. Tafazzoli és Khanlarkhani [41] Monte Carlo szimulációval kapott eredmények alapján azt valószínűsítik, hogy megfelelő térhelyzetben a CO<sub>2</sub> szénatomja és a vizsgált flourozott metánok F atomjai között van der Waals típusú kölcsönhatás jön létre. Ez a kölcsönhatás azonban sztérikusan gátolt lehet, ami indokolhatja a megoszló véleményeket a fluorozott csoportok szolvatációját illetően. Az mindenesetre tény, hogy a perfluorozott és szemifluorozott komponensek az alkil analógjaiknál jobban oldódnak szuperkritikus szén-dioxidban és a perfluorozott oldalláncok általánosan alkalmazhatóak a szén-dioxidban való oldhatóság növelésére.

A szén-dioxid egyéb csoportokkal is vonzó kölcsönhatásba léphet, ilyenek leginkább az éter [33] karbonil [42], aromás és hidrogén [31] csoportok. Hasonlóan a fluorozott vegyületekhez, általánosságban CO<sub>2</sub>-filnek tekinthetők a sziloxánok is. Érdeemes megjegyezni továbbá, hogy a CO<sub>2</sub> Lewis savnak tekinthető, így Lewis bázisokkal kedvező kölcsönhatásba léphet [43]. Primer aminokkal azonban elreagál, és oldhatatlan csapadék képződik (ld. 6.2 fejezet).

Polimerek esetében az oldódást általánosságban elősegíti a láncok flexibilitása. Mivel a jobb oldódáshoz gyenge oldott anyag – oldott anyag, viszont erős oldott anyag – oldószer kölcsönhatásokra van szükség, a kristályos polimerek, amelyeknél a láncok közötti kölcsönhatás nagy, általánosságban rosszabbul oldódnak szén-dioxidban, mint az amorf polimerek.

### 2.3 Az anyagátadási tényező számítása

Az anyagátbocsátási folyamatok esetében lényeges a fluid fázisbeli anyagátadási tényező ismerete, amit mérésekkel csak közvetve lehet meghatározni [44]. Az anyagátadási tényező meghatározható a diffúziós tényező ismeretében a *Sh*, a *Re* és a *Sc* dimenziómentes számok között a Sherwood összefüggést alkalmazva.

Sherwood összefüggések általános alakja szuperkritikus fluidumok esetén is a vegyipari művelettanban általánosan használt  $Sh=A \cdot Re^a \cdot Sc^b$  egyenlet\*, ahol  $A$ ,  $a$  és  $b$  kísérleti adatokra illesztett állandók, amelyek függenek a rendszer kialakításától. Az  $a$  értéke jellemzően 0,5-0,83 közötti, a  $b$  értékét a legtöbb esetben 1/3-nak tekintik [45]. Pontosabb illeszkedést lehet elérni számos esetben a  $Sh=C \cdot A \cdot Re^a \cdot Sc^b$  formájú egyenlettel, ahol  $C$  is illesztett konstans, ám ezzel még kevésbé általánosan használhatóvá válnak az egyenletek.

Példaként tekintsük meg, hogy mi befolyásolja az anyagátadási tényezőt a Catchpole-egyenlet alapján. A Catchpole-egyenletben [46]  $A=0,82$ ,  $a=2/3$  és  $b=1/3$ , ami  $a$  és  $b$  tekintetében megegyezik az eredeti Sherwood összefüggés tényezőivel. A Catchpole egyenletből kifejezve az anyagátadási tényezőt a 2.7. egyenlet adódik.

$$\beta_f = 0,82 \cdot u^{2/3} \cdot d_p^{-1/3} \cdot (\rho_f / \eta)^{1/3} \cdot D_{12}^{2/3} \quad (2.7)$$

Azaz a sebesség ( $u$ ) növelése és a jellemző méret ( $d_p$ ) csökkentése előnyös az anyagátadási folyamatok szempontjából, ami megfelel a művelettan alapvető elképzeléseinknek. A sűrűség és a dinamikai viszkozitás aránya ( $\rho_f / \eta$ ) mellett kiemelkedik a diffúziós együttható ( $D_{12}$ ) hatása.

### 2.3.1 A viszkozitás számítása és mérése

A szuperkritikus szén-dioxid viszkozitásának számítása vagy mérése elengedhetetlen a folyamatok anyagátadási és hidrodinamikai viselkedésének leírásához. Az irodalomban sok, általánosan érvényes és specifikusan szén-dioxidra alkalmazható, empirikus egyenletet vetettek össze a mért kísérleti eredményekkel, gáz, folyadék és szuperkritikus tartományban egyaránt. Fluidumok termodinamikai és áramlástani adatai, például a szén-dioxid viszkozitása egyszerűen elérhetők a NIST Chemistry Webbook-ot használva. Az oldal a viszkozitás számításához Fenghour, Wakeham és Vesovic [47] összefüggéseit használja.

---

\* Sherwood szám:  $Sh = \frac{\beta_f \cdot d_p}{D_{12}}$ ; Reynolds szám:  $Re = \frac{u \cdot d_p \cdot \rho_f}{\eta}$ ; Schmidt szám:

$Sc = \frac{\eta}{\rho_f \cdot D_{12}}$ , ahol  $u$  az oldószer lineáris sebessége,  $\beta_f$  az anyagátadási tényező a fluid fázisban,

$d_p$  a jellemző geometriai méret, pl. szemcseméret.

A viszkozitást a sűrűség és a hőmérséklet függvényében írják fel, három tagra bontva az alábbi 2.8. egyenlet szerint.

$$\eta(\rho, T) = \eta_0(T) + \Delta\eta(\rho, T) + \Delta\eta_c(\rho, T) \quad (2.8)$$

Ahol  $\eta(\rho, T)$  a hőmérséklettől (K) és sűrűségtől ( $\text{kg/m}^3$ ) függő viszkozitás  $\mu\text{Pas}$  mértékegységben,  $\eta_0(T)$  a hőmérséklettől függő viszkozitás a nulla sűrűségű határértéken,  $\Delta\eta(\rho, T)$  a sűrűségtől való függést biztosítja,  $\Delta\eta_c(\rho, T)$  pedig a kritikus pont közelében korrigálja az összefüggést. Az egyes tagokat polinomiális összefüggések adják meg, amelyek konstansai mérési adatokra illesztett paraméterek. A nulla sűrűségű határértéken vett viszkozitást kis sűrűségű mérési eredmények nulla sűrűségre vett extrapolációjával határozták meg. Számítására az alábbi összefüggések használhatóak.

A  $\Delta\eta_c(\rho, T)$  kritikus pont közeli viszkozitás korrekció számos fluidumra csak a kritikus pont  $\sim 5$  K-es környezetében nagyobb, mint a viszkozitás 1 %-a. Igaz ez a szén-dioxidra is.

A szuperkritikus fluidumok (tisztá oldószerek és polimer oldatok) reológiai vizsgálatára kifejlesztett viszkoziméterek működési alapelvük szerint öt fő csoportba sorolhatók:

- Nyomáskülönbséggel létrehozott lamináris áramlásnál kifolyási sebesség mérésén alapuló készülékek (kapilláris viszkoziméterek),
- különböző alakú testek ülepedési sebességének (ülepedési idejének) mérésén alapuló készülékek (esőtestes viszkoziméterek),
- vibrációs mozgás csillapodásának és frekvenciájának mérésén alapuló készülékek,
- forgó hengeres testekre ható erők mérésén alapuló készülékek (rotációs viszkoziméterek),
- egyéb technikai megoldások.

Saját munkánkban mi esőtestes viszkozimétert használtunk.

### **2.3.2 A diffúzió szuperkritikus oldószerben**

A diffúziós állandó a szuperkritikus oldószerekben a nyomás és hőmérséklet változtatásával több nagyságrendet változhat ( $10^{-1} - 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$ ). A diffúziós tényező természetesen homogén fázisban is befolyásolja a reakciósebességet (amennyiben a diffúzió a sebességhatározó folyamat). Ezt a hatást együtt más fizikai-kémiai tulajdonságokkal (viszkozitás, dielektromos állandó stb.) komplex hatás eredményeként a nyomásfüggéssel vesszük figyelembe. Heterogén fázisú kémiai reakcióknál, extrakciónál viszont a diffúziónak meghatározó szerepe lehet a

reakciósebesség alakulásában, mivel legalább egy komponens csak diffúzióval jut a fázishatáron keresztül a közegbe.

A diffúziós együttható értéke szuperkritikus szén-dioxidban számos paramétértől függ. A diffundáló komponens moláris térfogata és a diffúziós állandó értéke fordítottan arányosak, ami összhangban van azzal a megfigyeléssel, hogy homológ sorok esetén a molekulatömeg növekedése a diffúziós sebesség csökkenésével jár együtt. Az elágazó molekulák diffúziós sebessége kisebb, mint a lineáris izomereiké. A sűrűség meghatározó a diffúziós együttható – és természetesen az oldhatóság- szempontjából, ám míg az oldhatóság jellemzően nő a sűrűség növekedésével, addig a diffúziós állandó értéke csökken, mert az ütközések nagyobb gyakorisága csökkenti a molekulák szabad úthosszát. Másrészt viszont a diffundáló molekula moláris térfogata is csökken a nyomás növelésével vagy a hőmérséklet csökkenésével, így ez a két hatás ellentétes. A szuperkritikus szén-dioxid sűrűségét (és egyéb tulajdonságait) a nyomás és a hőmérséklet, mint két jól szabályozható független paraméter függvényében szokás vizsgálni.

Állandó nyomáson a diffúziós együttható értéke a hőmérséklettel jellemzően nő, szűkebb tartományban lineárisan, tágabb hőmérséklettartományban Arrhenius-típusú egyenlettel jól közelíthető módon. A nyomás a diffúziós együttható értékét a sűrűségen és a viszkozitáson keresztül befolyásolja. A kritikus ponthoz közeli nyomástartományokban (8-15 MPa) a nyomás növelése jelentősen növeli a sűrűséget (és a viszkozitást), míg a kritikus nyomásnál számottevően magasabb nyomástartományban (>25 MPa) a hatása egyre csökken. Ennek megfelelően a diffúziós együttható értéke jellemzően rohamosan csökken állandó hőmérsékleten a nyomás emelésével a kritikus ponttól nem túl messzi nyomástartományban, míg a csökkenés kisebb mértékű a magasabb nyomástartományban [48].

A szuperkritikus szén-dioxidra jellemző diffúziós tényező elméleti megfontolásokon alapuló és empirikus egyenleteket alkalmazó meghatározására egyaránt számos leírás található az irodalomban. Hasonlóképpen, az egyes oldott molekulák diffúziós állandójának becslésére is számos elméleti megfontolásokon alapuló (de nehezen meghatározható, vagy csak kísérleti eredmények alapján becsülhető anyagi állandót tartalmazó), illetve tisztán empirikus egyenletet lehet találni. Az empirikus egyenletek általában jól illeszthetőek és használhatóak a mérési tartományban, amelyekre a mérési adatok vonatkoznak, azonban nem vagy csak korlátozottan extrapolálhatóak. Az empirikus egyenletekben a nyomás és hőmérséklet (esetleg ezek

hányadosa is) vagy az oldószer sűrűsége és/vagy viszkozitása szerepel. A tagokra vonatkozó szorzótényezőket függvényillesztéssel lehet a mérési adatokból meghatározni.

Számos anyag, előzőleg kísérletileg megmért, diffúziós tényezőjének ( $D_{12}$ ) felhasználásával határozták meg [49] a 2.9 empirikus egyenlet konstansait. Az egyenlet végtelen hígítást feltételez. Ebben az esetben a diffúziós tényező a szén-dioxid ( $\omega_1$ ) és az oldott anyag ( $\omega_2$ ) molekula átmérőjétől, molekula tömegétől ( $M_1, M_2$ ), a moláris térfogattól ( $V_m$ ), valamint a gömbnek feltételezett molekulák moláris térfogatától ( $V_{mg}$ ) függ.

$$D_{12} = \beta \sqrt{T} \left( \frac{\omega_1}{\omega_2} \right)^\gamma \left[ \left( \frac{M_1 + M_2}{M_1 M_2} \right)^{\frac{1}{2}} \left( \frac{V_0}{\omega_{12}^2} \right) \left[ \left( \frac{V_m}{V_{mg}} \right)^\alpha - b_2 \right] \right], \text{ dimenziója } \left[ \frac{m^2}{s} \right]. \quad (2.9)$$

A gömbnek feltételezett molekulák moláris térfogatát ( $V_{mg}$ ) az alábbi kifejezés adja meg:

$$V_{mg} = N_A \frac{\omega_2^3}{2},$$

$$\omega_{12} = \frac{\omega_1}{2} \left( 1 + \frac{\omega_2}{\omega_1} \right)$$

$$\alpha = \frac{\omega_2}{\omega_1} - \frac{1}{3}$$

$$b_2 = \left[ -0,2440 \left( \frac{\omega_2}{\omega_1} \right)^2 + 0,8491 \left( \frac{\omega_2}{\omega_1} \right) + 0,6001 \right] \left( \frac{M_1}{M_2} \right)^{-0,03587}$$

$$\beta = 4,486599 \cdot 10^{-29}, \text{ dimenziója } \left[ \frac{m}{s} \sqrt{\frac{g \cdot g \cdot mol}{K}} \right], \gamma = 1,7538$$

$\omega_1$  a szén-dioxid molekula átmérője [m],

$\omega_2$  az oldott anyag molekula átmérője [m],

$N_A$  az Avogadro-szám.

Catchpole és munkatársai az öndiffúzió és a diffúzió számítására az 2.10-12. összefüggéseket javasolták [50], amelyek abból a szempontból jobbak, hogy a sűrűség és hőmérséklet hatása egyértelműbb.

$$\left(\frac{D_{11}\rho_r}{D_c T_r}\right)=1, \text{ amikor a redukált } (\rho_r) \text{ sűrűség kisebb, mint } 0,4, \text{ azaz gázszerű a fluidum}$$

$$(2.10)$$

$$\text{és } \left(\frac{D_{11}\rho_r}{D_c T_r}\right)=\left(\frac{\rho_r^{1/3}-0,4358\rho_r}{0,5642}\right), \text{ amikor } 0,4<\rho_r<2,5. \quad (2.11)$$

$D_{11}$  az öndiffúziós tényező,

$D_c$  az öndiffúziós tényező a kritikus pontban, mely az alábbi kifejezésből számítható:

$$D_c = \frac{(4,30 \cdot 10^{-7} M^{1/2} T_c^{0,75})}{\sum_v^{2/3} \rho_c}$$

A két komponensre vonatkozó diffúziós tényező számítására az öndiffúziós tényezőtől számítható ekkor (2.12. egyenlet):

$$D_{12} = 2,83 D_{11} \left( (0,664 X^{0,17}) / X \right) \quad (2.12)$$

$$\text{ahol } X = \frac{(1 + (V_{c2}/V_{c1})^{1/3})^2}{(1 + M_1/M_2)}, \text{ és } 2 < X < 10$$

$V_{c1}$  a szén-dioxid kritikus térfogata,

$V_{c2}$  az oldott anyag kritikus térfogata, amely a Joback-Reid [51] összefüggéssel becsülhető.

Általánosságban igaz az, hogy a diffúziós együttható értéke a sűrűség növekedésével csökken. A nyomás emelése azonban növeli a fluid fázis sűrűségét és viszkozitását miközben csökkent a diffúziós együttható értéke. 70 °C hőmérsékleten például 9-21 MPa között a sűrűség 3,2-szeresére, a viszkozitás 2,5-szörösére nő. A diffúziós együttható értéke jellemzően a nyomás, sűrűség, viszkozitás növekedésével egyaránt csökken.

### 3 Mérési módszerek

A kidolgozott nyomása alatti mérési módszerek működési elvét és a mérések általános kivitelezését, eszközeit mutatom be ebben a fejezetben. A minták azonosításához, kémiai tisztaságának meghatározásához, minősítéséhez használt változatos módszerek leírása a hivatkozott saját közleményekben pontosan megtalálható, azonban itt terjedelmi korlátok miatt nem tudom ezeket bemutatni. Remélem azonban, hogy a megértést ez nem befolyásolja.

A kidolgozott nagynyomású mérési módszerek elve ismert, azonban a berendezések kereskedelmi forgalomban nem kaphatóak, hanem a különböző laboratóriumok a lehetőségeikhez mérten saját megoldásokat alkalmaznak. Ezek több-kevesebb pontossággal és részletességgel az irodalomban megtalálhatóak. Ennek a nemzetközi irányzatnak megfelelően törekedtem arra, hogy a kutatáshoz szükséges minden berendezés rendelkezésre álljon, lehetőség szerint moduláris, a kísérletek megvalósításához szükséges mértékben testreszabható kivitelben. Néhány mérési módszer nem szükséges a később bemutatásra kerülő eredmények megértéséhez, ezek kidolgozását jellemzően ipari megbízás indokolta, ezért az elért eredmények nem publikusak. Fontosnak tartom ennek ellenére ezen módszerek bemutatását is, mert az összképhez hozzájárulnak, és véleményem szerint önmagukban is értékesek.

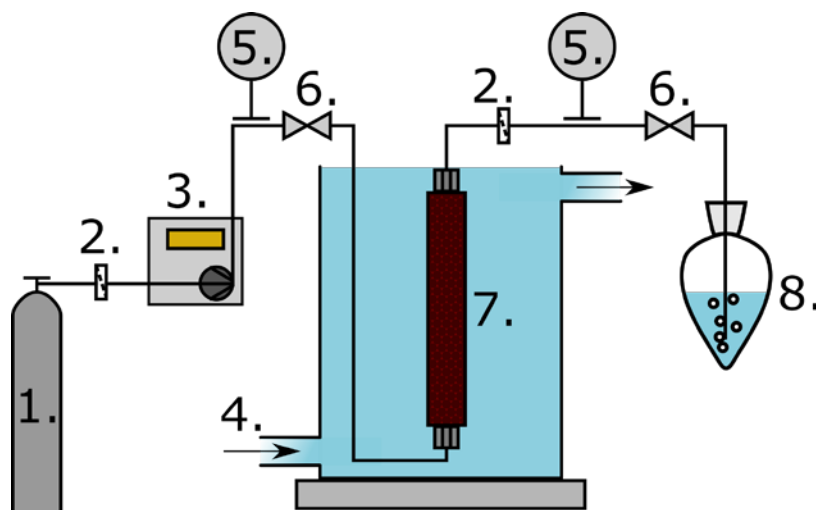
#### 3.1 Oldhatóság, sűrűség, olvadáspont-csökkenés és viszkozitás mérése nyomás alatt

Bármely fejlesztés, kutatás megkezdésének, a kísérletek megtervezésének alapvető kérdése az, hogy ismertek-e a vizsgált rendszer fizikai-kémiai jellemzői. Ismert-e egy adott komponens vagy elegy oldhatósága a nyomás és hőmérséklet valamint elegyoldószer esetén a segédoldószer mennyiségének függvényében? Mivel az irodalomban ezek az adatok gyakran nem lelhetőek fel, ezért saját mérési technikákat dolgoztunk ki a szuperkritikus szén-dioxidban és segédoldószerekkel való elegyeiben való oldhatóság, az oldatsűrűség, és -viszkozitás mérésére valamint az esetleges olvadáspont-csökkenés megfigyelésére. A CO<sub>2</sub> viszkozitását és sűrűségét és szükség esetén egyéb paramétereit minden esetben a NIST adatbázisból vettük, amely egyedi referenciák alapján számolja az egyes tulajdonságokat [52–54].

##### 3.1.1 Oldhatóság mérése dinamikus módszerrel

Szuperkritikus oldószerben való oldhatóságot [55] statikus illetve dinamikus módszerrel is meg lehet mérni. Dinamikus módszer esetén a szilárd anyagot egy oszlopba töltjük bele, majd ezen

az ágyon keresztül állandó nyomáson és hőmérsékleten, kis térfogatárammal áramoltatjuk át az oldószert. Az oldószert tömegárama nyomás alatt mérhető. A nyomáscsökkentő szelep után folyadékcsapdában elnyeletett oldott anyag koncentrációja spektrofotometriásan vagy kromatográfiás módszerrel meghatározható, illetve tömegvisszamérés alapján az oszlopból kioldott anyagmennyiség is számítható. A módszer csak szén-dioxid esetében igazán pontos, mert a szén-dioxid nem nedvesíti meg a szilárd anyagot és nem hígítja a csapdában levő oldószert. Elegyoldószerek esetén nem ajánlom az alkalmazását. A gyakorlatban elsősorban gyengén oldódó szilárd, vagy szilárd felületen egyenletesen elosztható vegyületek oldhatóságnak meghatározására alkalmas. Alacsony oldhatóság esetén a mért oldhatóság nyomás-, hőmérséklet- és az oldószert sűrűségétől való függése empirikus illetve félempirikus modellekkel jól leírható (pl. Chrastil-model, lsd 2.4. egyenlet).



3.1. ábra. Dinamikus oldhatóság-mérő berendezés 1. szén-dioxid palack; 2. szűrő, 0,2  $\mu\text{m}$  jellemző pórusméret; 3. Jasco dugattyús szivattyú; 4. termosztáló kád; 5. manométer; 6. szelep; 7. extrakciós oszlop; 8. folyadékcsapda

A dinamikus oldhatóság-mérő berendezés egyszerűsített rajza a 3.1. ábrán látható. A berendezés 25 MPa nyomásig és 95 °C hőmérsékletig használható. Az extrakciós oszlopot (7) megtöltjük a kérdéses vegyület és szilárd hordozó keverékével (szilárd fizikai keverék, vagy felületre párlással kapott száraz töltet is alkalmas). Szilárd hordozónak leggyakrabban Perfil 100<sup>TM</sup> márkanévű örölt perlitet használtunk. A hordozóra vagy töltőanyagra azért van szükség, hogy az egyenletes gázáramlás és megfelelő érintkezés biztosítása megoldható legyen, ne kelljen csatornaképződéssel, az idő előrehaladtával az ágy lerövidülésével, esetleg nagymértékű



tömörülésével számolni. Az eltömődést jelzi, ha az oszlopon mérhető nyomáscsökkenés alakul ki, amit az 5-ös jelű manométereken kell figyelemmel kísérni mérés közben.

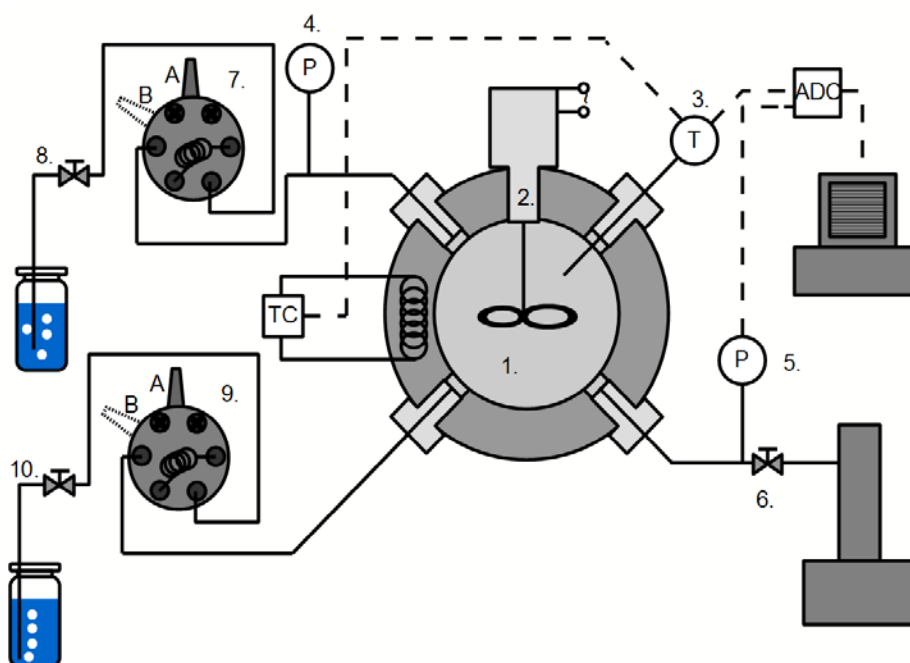
Összeszerelést követően a termosztáló edénybe (4) helyezzük az oszlopot, majd a szivattyú (3) segítségével nyomás alá helyezzük a rendszert. A termosztáló edényben vizet keringtetünk, amelynek hőmérsékletét egy, az ábrán nem jelölt termosztáttal szabályozzuk, és a víz hőmérsékletet elfogadjuk az oldhatósági adathoz tartozó hőmérsékletnek. A hűtött dugattyújú szivattyú (3) állandó, megadott térfogatárammal szállítja a szén-dioxidot a rendszerbe, amelynek nyomása és a dugattyúfej hőmérséklete is ismert, így a szén-dioxid tömegárama meghatározható. A kívánt nyomás elérése után a kilépő oldali nyomásszabályozó szelep (6) kinyitásával szabályozzuk a rendszer nyomását. A szűrők (2) a szilárd anyag áthordását akadályozzák meg. A szén-dioxid a szivattyúba folyadék halmazállapotban (jelen ábrán merülőcsöves palackból) érkezik.

A nyomáscsökkentés után a szén-dioxidot ismert mennyiségű alkalmasan választott oldószeren (többnyire etanol) buborékoltatjuk át (8), itt a feloldott komponensek abszorbeálódnak. A mintavétel állandó körülmények között rögzített ideig történik. A mintavételt követően, a szelep elzárása után a szelep atmoszférikus ágán keresztül a nyomáscsökkentéskor a szelepben és az utána levő csővezetékben kivált anyagot ismert térfogatú oldószerrel belemossuk a mintába. Az így keletkezett oldatban UV-VIS spektrofotometriával vagy független kromatográfiás módszerrel meghatározzuk az oldott anyag koncentrációját, amely visszaszámolható a mintatérfogat, mintavételi idő és szén-dioxid tömegáram segítségével a szén-dioxid-beli koncentrációra. Minden mérési rendszer esetén vizsgálni kell a szén-dioxid térfogatáramának hatását a mért oldhatóság értékekre. Akkor feltételezhetjük, hogy telített oldat hagyja el az extraktor oszlopot, amennyiben a szén-dioxid tömegáram csökkentése már nincs hatással a mért oldhatóság értékekre. Megfelelően töltött oszloppal 3-4 órás folyamatos mérés is megvalósítható, az oldhatóság értékének jellemzően 6-8 egymás utáni, 10-10 percig gyűjtött minta átlagos értékét tekintettük, amennyiben az ingadozás kellőképpen kicsi volt (<5%).

### ***3.1.2 Oldhatóság mérése statikus módszerrel, sűrűség és szilárd anyagok olvadáspont csökkenésének meghatározása***

Statikus módszer esetén a mérést egy változtatható térfogatú nagynyomású látóüveges cellában végezzük. A térfogat változtatásával egy adott koncentrációjú oldat opálosodási és kitisztulási nyomása határozható meg állandó hőmérsékleten. Szintén a statikus módszer egy válfaja,

amikor egymással egyensúlyban levő folyadék és fluid fázist hozunk létre a változtatható térfogatú berendezésben, majd mindkét fázisból állandó nyomáson és hőmérsékleten mintát veszünk, amelyek koncentrációját független analitikai módszerrel meghatározzuk. Mindkét méréstechnika megvalósítható a 3.2. ábrán vázolt berendezésünkben.



3.2. ábra. A fázisegyensúlyi mérésekhez használt látóüveges cella vázlata  
1. mozgatható dugattyú; 2. mágneses csatolású keverő; 3. hőmérséklet-szabályzó és távadó 4.  
manométer 5. nyomástávadó; 6. ISCO 260D dugattyús szivattyú; 7-8. mintavételi lehetőség a  
felső fázisból; 9-10. mintavételi lehetőség az alsó fázisból

A nagynyomású látóüveges cellát a New Ways of Analytics GmbH. gyártotta egyedi megrendelés és igényeink alapján. 250 °C hőmérsékletig és 75 MPa nyomásig használható, szerelvényeit az aktuális mérési feladatnak megfelelően alakítjuk ki. A nagynyomású váltószelepek Rheodyne márkájúak, 55 °C-ig használhatóak, így magasabb hőmérsékleten opálosodási nyomás méréssel tudunk oldhatóságot meghatározni. A vízszintesen elhelyezett, hengeres cellába történő betekintést a leszerelhető fedélbe rögzített átlátszó zafír biztosítja. A 3.2. ábrán látható vázlat a cellát szemből, metszetben ábrázolja, a hozzá kapcsolódó szerelvények minél jobb szemléltetése érdekében. A nyomás alá helyezést egy ISCO 260 D dugattyús szivattyú (6) segítségével végezzük, sebességét szabályozó szeleppel állíthatjuk be. Az állandó hőmérséklet a cellatesttel érintkező elektromos fűtőrudakkal biztosítható, melyeket egy hőmérséklet-szabályzó (TC) kapcsol ki illetve be a cella belsejében mért hőmérséklet

alapján (3). A készülék rendelkezik egy termosztálóköpennyel is, amely hideg víz átáramoltatásával hűthető, a hűtés és fűtés kombinálásával 0,1 °C pontossággal be lehet állítani a kívánt hőmérsékletet. A gáztömör kialakítás melletti hatékony keverésről egy szabályozható fordulatszámú, mágneses csatolású keverő (2) gondoskodik. Adott anyagmennyiség bemérése után a cellában uralkodó körülmények beállíthatóak, nemcsak a hőmérséklet, de a cella térfogatának megváltoztatásán keresztül. Erre a látóüveggel szemben elhelyezkedő, hidropneumatikus mozgatású dugattyú (1) által van lehetőség. A mozgó alkatrész közepén, szintén zafír ablakon keresztül egy nagy fényerejű LED világítja meg a reaktorteret. A dugattyú segítségével a cella térfogatát körülbelül 40 ml és 70 ml között lehet változtatni. A hőmérő (3), a feltöltő csővezeték csatlakozásához szerelt nyomástávadó (5), illetve egy, a dugattyú pozícióját meghatározó műszer jelét AD-átalakítón keresztül számítógépben gyűjtjük; a saját programozású szoftver a dugattyúpozíció vezérlésére is alkalmas. A monitoron nyomonkövethetőek a cellában uralkodó körülmények (nyomás, hőmérséklet, cellatérfogat), de a számítógép lehetőséget nyújt adatgyűjtésre, valamint külön erre a célra kialakított periféria segítségével adott eseményhez (pl. opálosodás illetve kitisztulás) tartozó körülmények azonnali, pontos rögzítésére is.

#### *Opálosodási és kitisztulási pont mérések*

A vizsgálni kívánt anyagot (elegyet) az elülső fedél leszerelésével vagy a hőmérő csonkon keresztül lehet bemérni a nyomásmentesített cellába. A bemérés tömegvizsgálással történik. A cella lezárása után minimális térfogat mellett szén-dioxiddal feltöltjük a tervezett hőfokra termosztált berendezést úgy, hogy homogén fázis legyen a látható térrészben. A betöltött szén-dioxid tömegét a dugattyús szivattyú térfogatváltozása alapján, a nyomása és hőmérséklete ismeretében számítjuk. Intenzív kevertetés mellett megvárjuk a nyomás és hőmérséklet állandóvá válását a cellában, majd a cellatérfogat lassú növelésével állandó hőmérsékleten és összetétel mellett megfigyeljük az opálosodást. A fázisszétválás után a cellatérfogat lassú csökkentésével a homogén fázis megjelenését is megfigyeljük és a jellemző nyomás, hőmérséklet, térfogat adatokat rögzítjük. A mérést egy hőmérsékleten és összetételnél jellemzően 5 ismétléssel célszerű végezni. Ezután lépcsőzetes hőmérséklet-emeléssel több különböző hőmérsékleten mérünk azonos összetétel mellett, vagy szén-dioxid rátöltéssel több különböző hígított rendszerben azonos hőmérsékleten. Szükség esetén egy HPLC szivattyú segítségével folyadékbetáplálás nyomás alatt is megvalósítható.

#### *Megoszlási hányados meghatározása*

A másik lehetőség az oldhatóság mérésére, ha két egymással egyensúlyi fázist hozunk létre, majd mindkettőből mintát veszünk és meghatározzuk a fázisok összetételét. Az egyensúlyi fázisok összetétele fontos, amikor állapotegyenletek kölcsönhatási paramétereit kell illeszteni, illetve amikor ténylegesen két fluid fázis keletkezik a munka során és ezek összetétele fontos (ld pl. 4.2.2 fejezet). Ilyenkor mind a felső (7-8), mind az alsó fázisból (9-10) lehetőségünk van mintát venni ismert térfogatú hurkok és váltószelep használatával. A hurok nyomásmentesítése során mindig szükséges a távozó anyagok valamilyen folyadékcsapdában történő elnyelése és a hurok, valamint az azt követő csőszakasz mosása. A felszabaduló gáz mennyisége gázbürettával határozható meg. Tapasztalataink szerint a legtöbb esetben az opálósodási pont mérése célszerűbb, az a pontosabb módszer, elsősorban a párolgási veszteség miatt.

#### *Olvadáspont-csökkenés meghatározása*

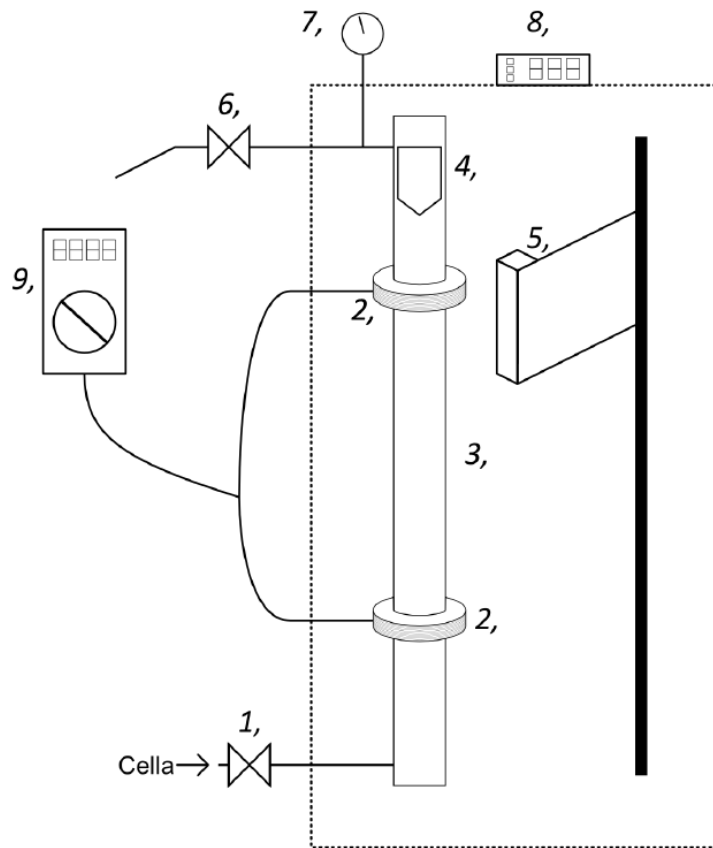
Bizonyos anyagok, elsősorban polimerek és ionos folyadékok olvadáspontja jelentősen lecsökkenhet szén-dioxid nyomás hatására, aminek oka a szén-dioxid nagymértékű beoldódása a szilárd fázisba. Az olvadáspont csökkenés valamint a beoldódó szén-dioxid hatására bekövetkező viszkozitás csökkenés többek között az oka, hogy az ionos folyadékok és a szuperkritikus szén-dioxid alkotta rendszert sokféle feladatra alkalmasnak vélik. Az olvadáspont- csökkenés jelensége előnyös a mikronizálásra és kompozitok előállítására alkalmas PGSS (particles from gas saturated solutions) eljárás során is. A látóüveges cella lassú, programozott fűtés mellett alkalmas az olvadáspont-csökkenés meghatározására állandó szén-dioxid nyomás mellett. Az olvadáspontot vizuális megfigyelés alapján határozzuk meg.

#### **3.1.3 Viskozitás mérése**

A 3.1.2 fejezetben részletesen bemutatott látóüveges, változtatható térfogatú mérőcella felső mintavevő szelepéhez egy légtermosztált, saját fejlesztésű esőtestes viszkozimétert csatlakoztattunk. A berendezés a viszkozitás meghatározására referencia ponthoz viszonyítottan alkalmas; referenciaként célszerű a vizsgált oldatával megegyező nyomású és hőmérsékletű szén-dioxidot használni.

Az esőtestes viszkozimétert egy légtermosztátban helyeztük el, amit a 3.3. ábrán a pontozott téglalap szemléltet. A hőmérséklet szabályozott (8). Minden mérés előtt szén-dioxiddal töltjük fel a viszkoziméter csövét, így a referenciamérés is elvégezhető azonnal. Az alumínium esőtest (4) belsejében egy erős mágnes található. Az esőtestet az (5) jelű mágnessel lehet a felső

pozícióba emelni, majd az (5) elfordításával megindul az esése. Esési időnek a felső és alsó tekercsek (2) közötti áthaladási időt tekintjük, amit a tekercsekben ébredő indukált feszültség mérésével detektálunk (9)



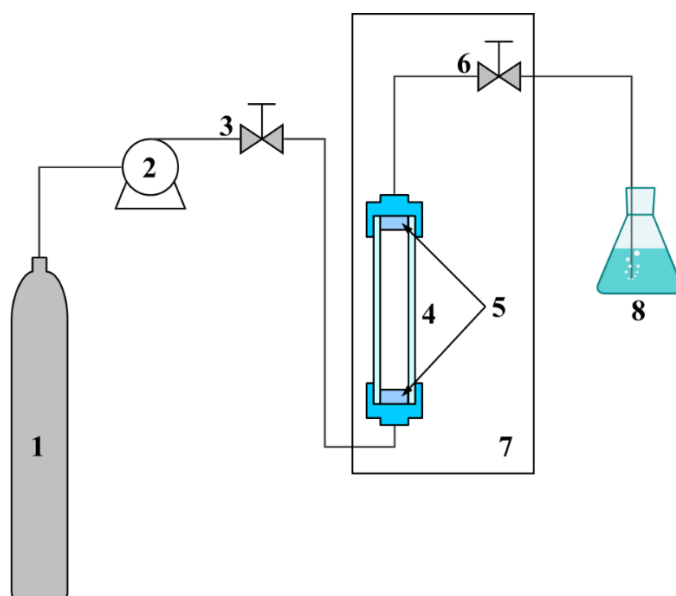
3.3. ábra. Esőtestes viszkoziméter sematikus ábrája. 1, 6, szelepek; 2, tekercsek; 3, ejtőcső; 4, esőtest; 5, permanens mágnes mozgatható karon; 7, manométer; 8, hőmérséklet-szabályzó; 9, számítógéphez kötött multiméter.

A függőlegesen elhelyezett csőbe (3), alulról a látóüveges cellából szelepen (1) át történik a mérendő elegy betöltése. Az oldat áttöltése a cellából mindenképpen nyomás alatt lévő csőbe kell, hogy megtörténjen, különben jelentős hőmérséklet-ingadozás, fázisváltás, szélsőséges esetben dugulás történne. A cella dugattyújával egy állandó, enyhe túlnyomást biztosítunk az áttöltés közben, miközben a kivezető szelepen (6) keresztül a kívánt nyomást tartjuk az ejtőcsőben. Amikor a cellatérfogat csökkenése azt jelzi, hogy az áttöltés megtörtént, az esőtest többszöri ejtésével átkeverjük az oldatot. A nyomás és hőmérséklet állandóságát ellenőrizzük, majd az oldat esetében is megmérjük az esési időt. A viszkozitás számításához az oldatsűrűséget

a változtatható térfogatú cella kalibrált térfogatának és a bemérésnek az ismeretében határozzuk meg.

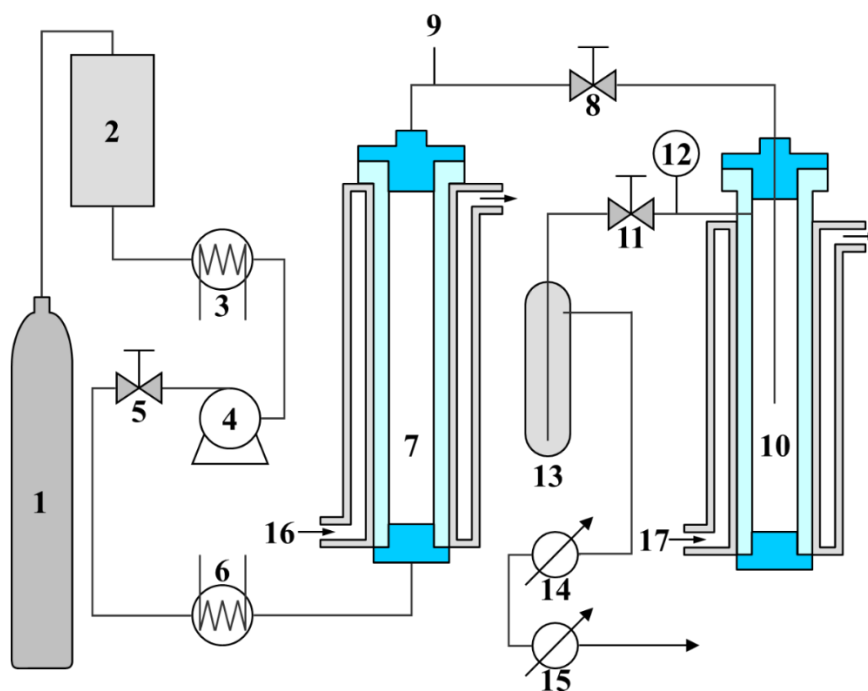
### 3.2 Szuperkritikus fluidum extrakció

A legegyszerűbb berendezést az aerogélek szárításához alakítottuk ki (4.3.2. fejezet). Az elrendezést a 3.4. ábrán szemléltetem. Az értékes anyagot az extrakciós oszlopba (4) töltjük. Az aerogélek rutinszerű oldószermentesítésére tervezett berendezésben három párhuzamos oszlop áll rendelkezésre, mert a produktivitást meghatározó méret az extrakciós oszlop térfogata. Az átmérő növelésével azonban a falvastagság négyzetesen kellene, hogy nőjön, ami nagyobb méretnél nehézkesé teszi a szerelést, vagy az oszlop hosszát kellene növelni a térfogat növeléséhez, aminek az a hátránya, hogy az oszlop alsó és felső részén eltérő hatékonyságú volna a szárítás. Ezért választottuk a párhuzamosan kötött oszlop megoldást. Az aerogél előállításnál a gél, amely pórusaiban a vizet acetonnal cseréltük, acetonnal feltöltött oszlopba helyeztük be. A szén-dioxid korlátlanul elegyedik az acetonnal, így a szárítás első szakaszában kiszorítással, majd a pórusokból diffúzió kontrolláltan extraháljuk az oldószert olyan körülmények között, hogy a fluid fázis homogén legyen. A nyomáscsökkentés a szelepen (6) keresztül közvetlenül atmoszférikus nyomásra történhet, és a leválasztás a folyadékcspadában (8) következik be. Ez a kialakítás akkor célszerű, ha az extrakciós oszlopból kioldott anyag folyadék, és nem arra van szükség, hanem az extraktorban visszamaradó szilárd anyagra.



3.4. ábra. Szuperkritikus extrakciós berendezés, alap kialakítás. 1, Merülőcsöves szén-dioxid palack; 2, nagynyomású, hűtött fejes szivattyú; 3 és 6, szelepek; 4, extrakciós oszlop; 5, beépített szűrők (2  $\mu\text{m}$  jellemző pórusméret); 7, termosztáló kád; 8, csapda (többnyire vizes).

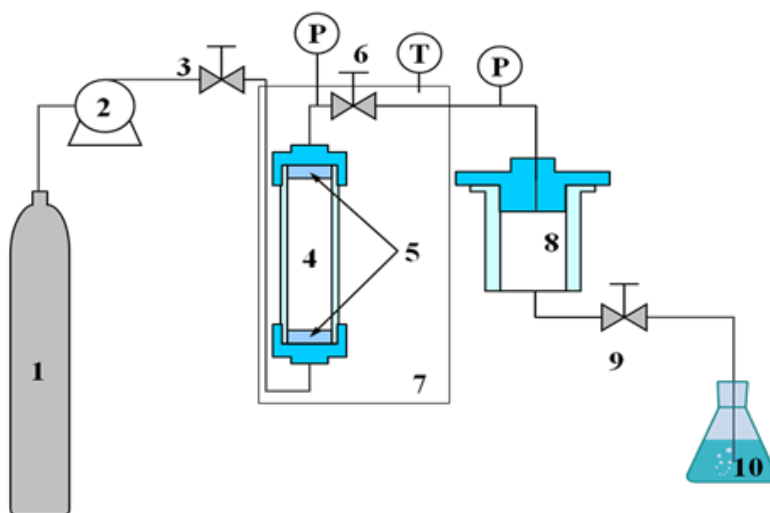
A 3.5. ábrán egy általános célokra 22 MPa nyomásig és 95 °C hőmérsékletig használható szuperkritikus szén-dioxidos extraktor folyamatábrája látható. Az extraktor (7) és a szeparátor (10) egyenként kb. 25 ml hasznos térfogatú és nyomásuk és hőmérsékletük egymástól függetlenül szabályozható, ezért a kialakítás különféle extrakciós és frakcionálási feladatokra alkalmas. A szén-dioxid tömegárama ebben a berendezésben egy nagyságrenddel nagyobb is lehet, mint a 3.4. ábrán bemutatott esetben, ezért fontos a lépésenkénti nyomáscsökkentés lehetősége, mert így a (8) és (11) szelepek valamint a szeparátor fűtésével nagyobb áramok mellett is megakadályozható a lefagyás. A rendszer használata alapvetően megegyezik a 3.4. ábrán bemutatott készülékével. Az extraktor-csőbe (7) betöltjük a megfelelően előkészített porszerű anyagot, ami jól átjárható ágyat kell, hogy képezzen. A szivattyú folyadék halmazállapotú szén-dioxidot szállít, ami az extraktor előtti hőcserélőben (6) felmelegszik az extrakciós hőmérsékletre, és a töltött ágyon való áthaladás közben feloldja az oldható komponenseket. A szeparátor (10) nyomása alacsonyabb, mint az extraktor nyomása, jellemzően 4-6 MPa közötti, amely körülmények között a szén-dioxid már gáz halmazállapotú. A gáz halmazállapotú szén-dioxidban a legtöbb anyag oldhatósága nagyságrendekkel kisebb, mint a szuperkritikus szén-dioxidban, így az extraktorban feloldott komponensek kiválnak. A szeparátor a gáz és a kicsapódott szilárd vagy folyadék fázis elválasztására szolgál. A gázfázisból az elhordott vagy a még oldott anyagot atmoszférára való nyomáscsökkentés után az utószeparátorban leválasztjuk, ami az anyagmérleg maximalizálása mellett a szén-dioxid térfogat- és tömegáramát mérő műszerek (14, 15) elszennyeződését is megakadályozza. A berendezés alkalmas extrakciós görbe tömegmérésen alapuló felvételére is. Extrakciós görbe alatt a hozam (extraktum/bemért tömeg) és a fajlagos szén-dioxid felhasználás (az áthaladt  $\text{CO}_2$ /bemért tömeg) közötti összefüggést értem. A görbe felvételéhez időközönként (kezdeti szakaszban kb 5 perc, később 10-15 perc) a (8) szelep elzárásával megszakítjuk az extrakciót, a szeparátort nyomásmentesítjük, és tömegméréssel meghatározzuk a szeparátorban kivált anyag mennyiségét, felírjuk az áthaladt  $\text{CO}_2$  mennyiségét. Ezután az extrakciót folytatjuk. A görbe kezdeti, lineáris szakasza technikai oldhatóság meghatározására, a későbbi szakasz pedig esetleges bomlási sebesség vagy diffúzió-kontrollált extrakció sebességének meghatározására alkalmas (pl. 4.1. fejezet).



3.5. ábra. Szuperkritikus extrakciós berendezés folyamatábrája, frakcionálásra alkalmas kialakítás. 1, Merülőcsöves szén-dioxid palack; 2, puffertartály (CO<sub>2</sub> folyadék tárolására); 3 hűtő (fagyálló folyadékkal üzemeltetett, -8 - -4 °C között); 4, membrános szivattyú; 5, 8, 11, szelepek; 6, fűtő, vizes termosztát; 7, extrakciós oszlop; 9, 12, nyomás távadó ill. manométer; 10, szeparátor, fordított ciklon kialakítású; 13, utószeparátor (atmoszférikus); 14, 15 szén-dioxid gázóra és tömegáram mérő műszer.

A 3.6. ábrán szemléltetett berendezést használjuk abban az esetben, ha az extraktum értékes, fontos a munka szempontjából, azonban leválasztása nehéz, a közvetlen csapdázása nem célszerű. A berendezés a 3.4. ábrán bemutatott készülék kiegészítése egy nyomás alatti szeparátorral a 3.5. ábrán bemutatottal analóg módon. A szeparátor (8) nagy alapterületű, ami elősegíti az ülepedésen alapuló fázisszétválasztást.

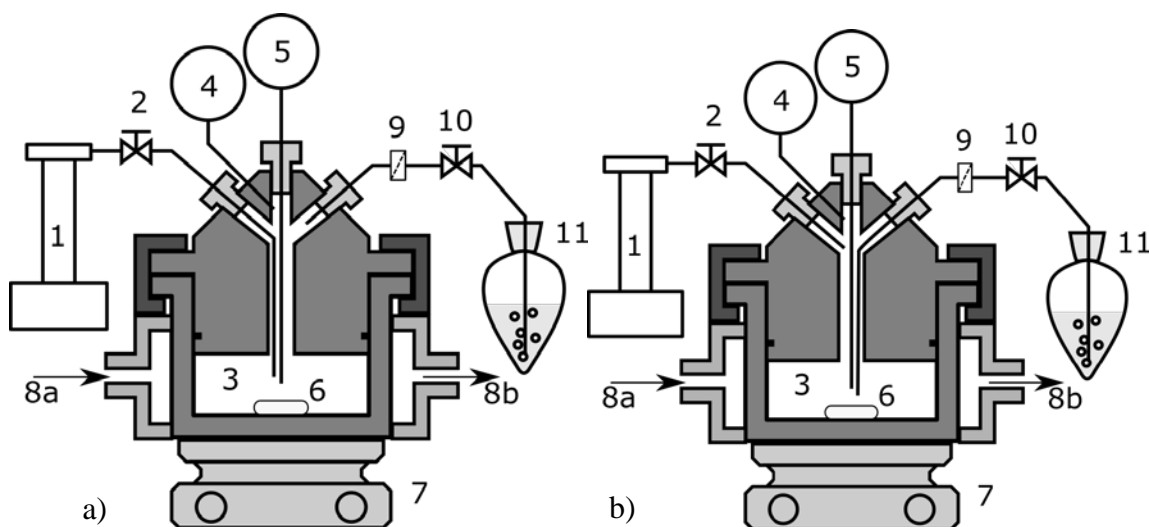




3.6. ábra. Szuperkritikus extrakciós berendezés illékony, jellemzően folyadék halmazállapotú extraktum kinyerésére. 1, merülőcsöves szén-dioxid palack; 2, nagynyomású, hűtött fejes szivattyú; 3, 6, 9, szelepek; 4, extrakciós oszlop; 5, beépített szűrők (2  $\mu\text{m}$  jellemző pórusméret); 7, termosztáló kád; 8, szeparátor; 10, csapda (többnyire oldószeres).

### 3.3 Szakaszos üzemeltetésű nyomás alatti autoklávok

#### 3.3.1 Nyomás alatti autokláv mintavételezési és mosási lehetőséggel



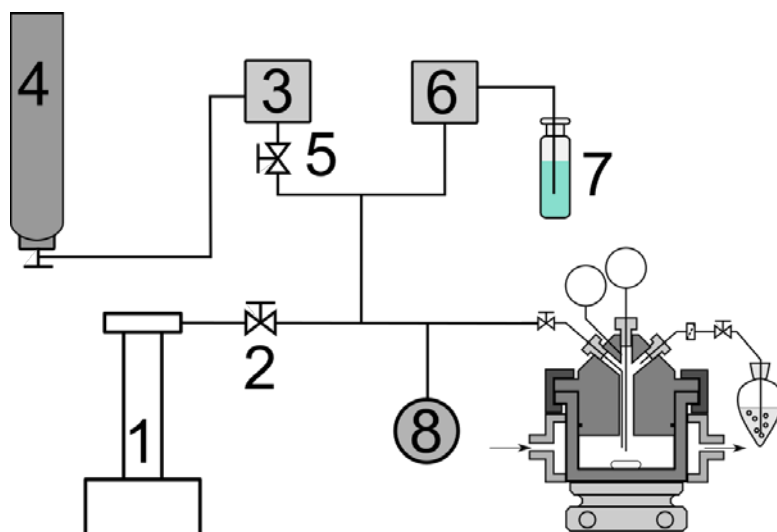
3.7. ábra. Szakaszos, mintavételezésre is alkalmas autokláv. 1. ISCO 260 D dugattyús szivattyú; 2. szabályozó szelep; 3. a reaktor aljára nyúló cső; 4. manométer, nyomástávadó; 5. hőmérő és távadó; 6. mágneses keverőmág; 7. mágneses keverőmotor; 8.a és 8.b termosztálóköpeny; 9. fém szűrőbetét; 10. szabályozó szelep; 11. szerves oldószeres folyadékcsapda

A 3.7.a) ábrán látható a dolgozatban bemutatott eredmények eléréséhez leggyakrabban használt egyedi, saját tervezésű és kivitelezésű berendezésünk. A reaktortestet a Miskolci Egyetem Alkalmazott Kémiai Kutatóintézete méretezte és gyártotta le, a szerelvényeket a mérési igényeknek megfelelően választottuk meg. A készülékből három áll rendelkezésre, kissé eltérő belső térfogattal, ebből kettő gyorscsatlós nyitású. A nyomás alá helyezést a bemért szén-dioxid mennyiség pontos meghatározására alkalmas ISCO 260 D szivattyú segítségével (1) végeztük, a térfogatáram szabályozó szeleppel (2) állítható be. A szén-dioxid és a bemért komponensek feltöltés közbeni megfelelő keveredését a reaktortérbe mélyen benyúló bevezető cső (3) szolgálja. A gáztömör kialakítást a fedél megfelelő beáramlásába illeszkedő, a fedéllel együtt a reaktortestbe csúszó gumi tömítőgyűrű biztosítja. A reaktorfedélen a 34 MPa nyomásnál nyitó, az ábrán nem jelölt hasadótárcsa mellett egyúttal távadóként is működő manométer (4) és termoelemes hőmérő (5) is helyet kapott. Ezek jelét számítógépes adatgyűjtő rendszer dolgozza fel és tárolja, így lehetőség van a kísérletek utólagos elemzésére. A reakcióelegyet mozgó mágneses keverőmagot (6) nagyteljesítményű mágneses keverőmotor (7) forgatja. A reaktor nagy falvastagsága miatt a melegítést vizes fűtőköpennyel (8.a és 8.b) végezzük. Amennyiben a vizes termosztálással elérhető hőmérséklet nem volt elegendő, olajfürdőt használtunk. Bizonyos esetekben, szén-dioxidban nem oldódó anyagok esetén az anyagvisszanyerés maximalizálása és/vagy a reaktortest korróziótól való védelme érdekében a reaktorba üveg mintatartót helyeztünk.

A reakciók lejárásának állandó nyomású és hőmérsékletű mintavételezéssel követhető nyomon. Ekkor a dugattyús szivattyú biztosítja az állandó nyomást, amit a (2) szelep nyitásával teszünk lehetővé. A (2) szelephez kapcsolódó csővezeték az oldószert a reaktor aljára vezeti. A (10) szelep óvatos nyitásával a reaktortérből kívánt mennyiségű mintát veszünk, aminek mennyiségét a szivattyú (1) térfogatváltozásából lehet meghatározni. A kilépő vezetéken egy szinterelt fém szűrőbetét (9) található, amely megakadályozza a szilárd anyag kihordását a reaktortér szén-dioxiddal történő öblítése során. A mosás és a nyomásmentesítés térfogatárama szintén szabályozó szeleppel (10) állítható be. A kiáramló gázt folyadékcsapdán átbuborékolatva (11) a vele együtt távozó anyagok csapdázhatóak.

A 3.7.b) ábrán fordított bekötésű reaktor látható, amivel kétfázisú reakció esetén az alsó fázis mintázható a fentiekkel analóg módon.

Amennyiben az extrakciós (mosási) lépést nem lehet szén-dioxiddal végezni az extrahálendő komponensek túl kis oldhatósága miatt, egy módosított kialakítást használtunk, amely lehetővé teszi szerves oldószer, vagy szén-dioxid szerves oldószer elegy betáplálását a reaktorba.



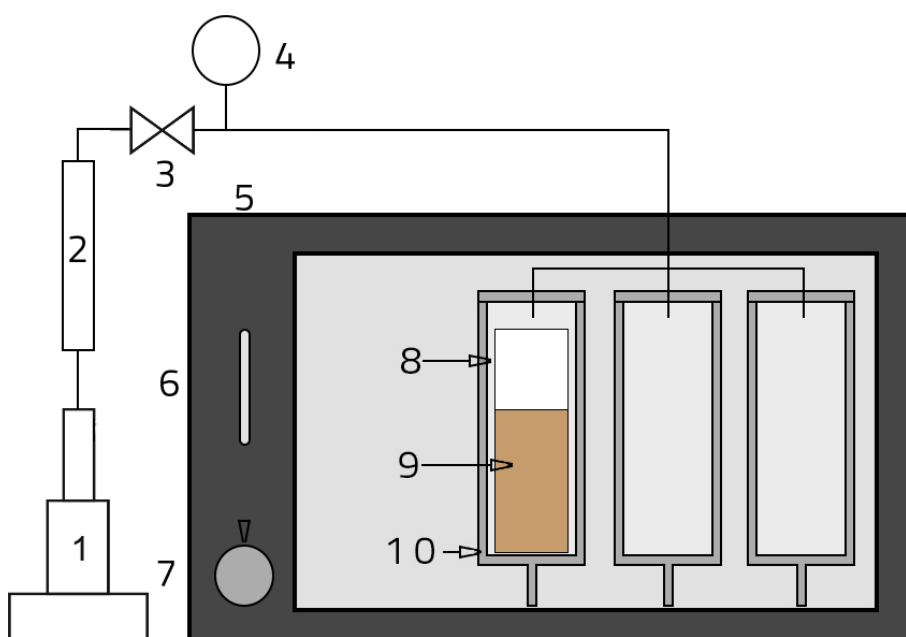
3.8. ábra Laboratóriumi autokláv állandó szén-dioxid - segédoldószer arány tartása melletti mosáshoz felszerelve 1, dugattyús szivattyú; 2, szabályozó szelep; 3, szén-dioxid-szivattyú (állandó térfogatáram biztosítására alkalmas, nagy precizitású); 4, szén-dioxid palack; 5, szabályozó szelep; 6, HPLC szivattyú a segédoldószer áramoltatásához; 7, segédoldószer; 8, manométer

Azon kísérleteknél, ahol a szén-dioxid és a szerves segédoldószer tömegarányát az extrakciós lépésben is állandó értéken kívántuk tartani, a 3.8. ábrán vázolt kapcsolást alkalmaztuk. A nyomás alá helyezés a bemért szén-dioxid térfogatának pontos meghatározására alkalmas dugattyús szivattyú (ISCO 260 D) (1) segítségével végezhető el, a térfogatáram szeleppel szabályozható. A számozott szabályozó szelep (2) feladata nem a térfogatáram beállítása (azt a reaktorfedélen elhelyezett szeleppel lehet szabályozni), hanem, hogy a mosás során nem használt ISCO szivattyút elszigetelje a segédoldószeres áramtól. Ahogy az ábrán is látható, az oldószerkeveréssel végrehajtott mosáshoz külön, Jasco PU-1580-CO<sub>2</sub> típusú szén-dioxid szivattyút (3) használtuk. A szivattyú gáz szállítására nem alkalmas, ezért a szén-dioxidot palackfordítóba állított szén-dioxid palackból nyertük, így a szivattyúba folyadékot tápláltunk. Ha a szén-dioxid nyomás nagyobb, mint a segédoldószer szállító Jasco PU-980 HPLC szivattyú (6) által tartott nyomás, a folyadékszállítás nem valósulhat meg, mivel a szén-dioxid a HPLC szivattyún keresztül a segédoldószeret tartalmazó üvegcsé (7) felé távozik. Ezért volt fontos még egy szelep (5) beépítése, melynek segítségével a megfelelő folyadéknomás

felépüléséig el lehet zárni a szén-dioxid szivattyú kimenő áramát. A két csőszakasz statikus keverőbe vezet. Az extraktív mosást csak akkor lehet elkezdni, ha a csőben már felépült a reaktortérben mérhető nyomás. Ezért szükség volt egy manométer (8) beépítésére.

### 3.3.2 Hosszú idejű, magas hőmérsékletű reakciók vizsgálatára alkalmas kialakítás

Bizonyos speciális esetekben (közetek vizsgálata, 5.3 fejezet) szükség volt arra, hogy magas hőmérsékleten (80-180 °C) és szén-dioxid atmoszférában meghatározott nyomáson hosszú ideig (több hét) lezajló folyamatokat vizsgáljuk vízmentes körülmények között illetve ismert víztartalom mellett. Az állandó hőmérséklet biztosítását légtermosztáttal oldottuk meg, a nyomástartást nagynyomású vezetékelés és csatlakozók biztosították. A korróziós hatások minimalizálása érdekében és a rozsdamentes reaktorból esetlegesen beoldódó zavaró ionok megjelenésének elkerülésének érdekében egyedi készítésű üveg mintatartókat használtunk. A berendezés sematikus rajza a 3.9. ábrán látható.

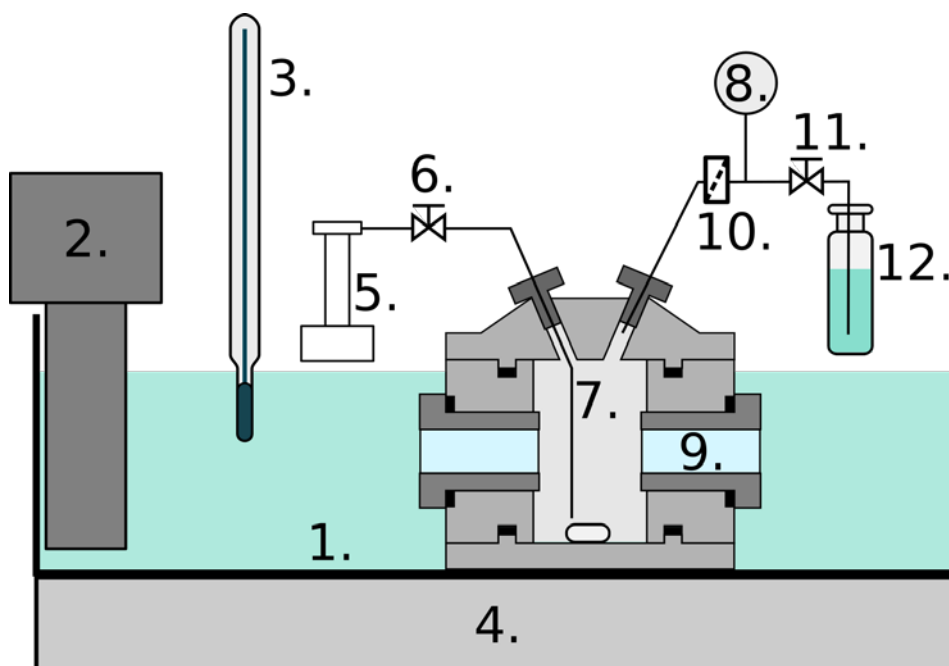


3.9. ábra. Hosszú idejű, kontrollált víztartalmú szén-dioxiddal való érintkeztetésre alkalmas berendezés. 1, dugattyús szivattyú; 2, szárítószeret tartalmazó oszlop; 3, szelep; 4, manométer, szobahőmérsékleten; 5, légtermosztát; 6, hőmérő; 7, hőmérséklet szabályzó; 8, mintatartó; 9, minta; 10, nyomásálló reaktortest.

A rendszer megtervezésekor fontos szempont volt számomra, hogy cserélhető elemekből épüljön fel a reaktor, mert a szén-dioxid víz, és elsősorban sótartalmú víz jelenlétében nagymértékben megnöveli a korrózió sebességét, azonban a csatlakozók számát is

minimalizálni kellett, mert ezek jelentenek potenciális szivárgási helyet. A három párhuzamosan kötött reaktortest azonos nyomás- és hőmérsékletviszonyok mellett különböző minták párhuzamos vizsgálatát teszi lehetővé. A száraz mintát (9) a mintatartóba (8), majd a reaktortestbe (10) helyezzük, és a rendszer összeszerelése után a szén-dioxid szivattyúról (1) töltjük fel szén-dioxiddal. A kompresszió miatti hőmérséklet-emelkedés miatt a célnyomás elérése előtt ekvibrálásra van szükség. A szén-dioxid az előzetesen vízmentesített szilikagél tartalmazó oszlopon (2) keresztül kerül a reaktorba, így vízmentesnek tekinthető. A célnyomás és -hőmérséklet elérése után a szelep (3) lezárásával majd a csatlakozó megbontásával a reaktorrendszert leválasztjuk a szén-dioxid betáplálásról. A rendszer gáztömörség esetén a szén-dioxid megkötés sebességének értékelésére is alkalmas a manométeren (4) a nyomás csökkenés mérésével, a belső térfogat ismeretében. A manométer jelét számítógép is rögzíti.

### 3.3.3 Szakaszos autokláv vizuális megfigyelési lehetőséggel

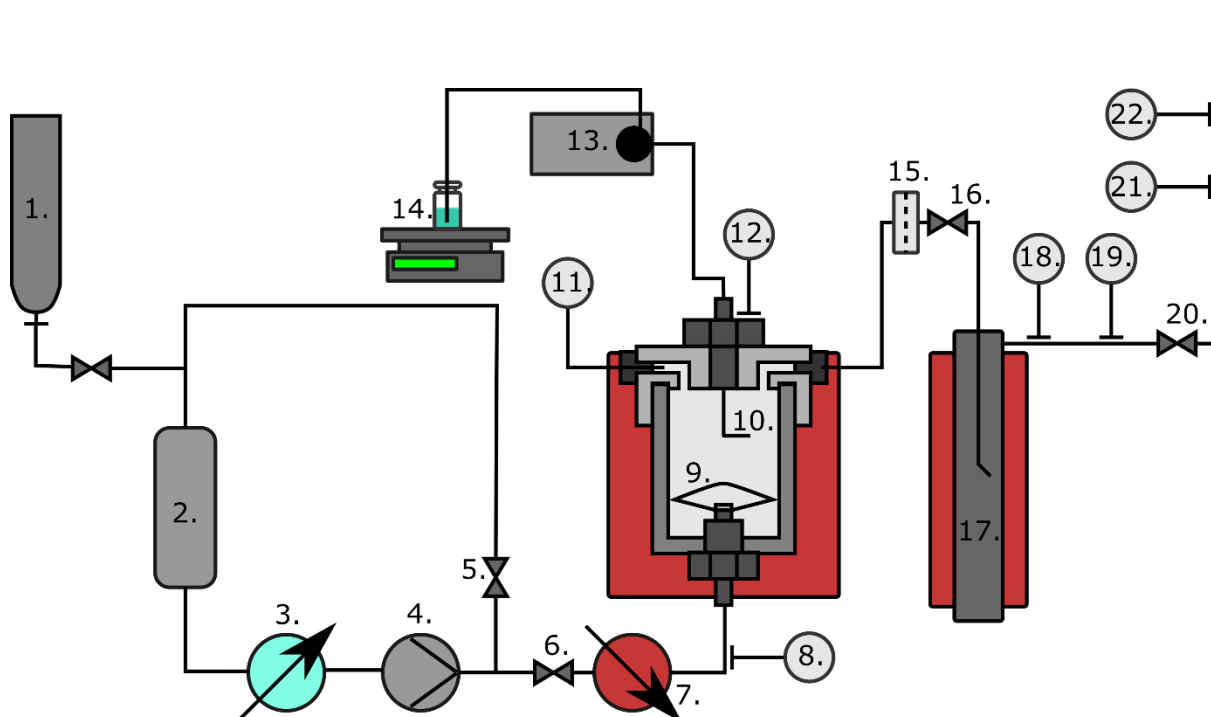


3.10. ábra - A kristályosodás illetve festés vizuális megfigyeléséhez használt látóüveges autokláv vázlata 1. termosztálókád; 2. keringtető termosztát; 3. hőmérő; 4. 9 fűzőhelyes mágneses keverőmotor; 5. ISCO 260D dugattyús szivattyú; 6. szabályozó szelep; 7. bevezető cső; 8. manométer; 9. látóüveges betét; 10. szűrő (0,2  $\mu\text{m}$ ); 11. szabályozó szelep; 12. szerves oldószeres folyadékcsapda

A 3.10. ábrán metszetben látható, saválló acélból készült autoklávot a Miskolci Egyetem Alkalmazott Kémiai Kutatóintézetében készítették terveim alapján. Névleges térfogata (a

szervelécek nélkül) 12 ml. Ez a kis térfogat teszi lehetővé a lekerekített csúcsú négyzet alakú reaktor és reaktortér alkalmazását, ami így a keverésben sem hátráltat. A reaktor fedele, és talpa is leszerelhető, csavarokkal rögzíthető, ez biztosítja a jó tisztíthatóságot. A gáztömör kialakítást az összeszorított felületek közé illesztett tömítőgyűrűk biztosítják. A reaktor nem rendelkezik köpennyel, így a termosztálást (ebben az esetben vizes) fürdőbe (1) való belemerítéssel oldhatjuk meg. A fürdőt tartalmazó kád átlátszó műanyagból készült, így a vízszint megfelelő beállítása esetén nem zavarja a reaktorba történő betekintést. A vizet egy fűtő-keringtető berendezés (2) melegíti a kívánt hőmérsékletre, ami egyszerű laboratóriumi hőmérő (3) segítségével ellenőrizhető. A vizsgált keverék vagy elegy mozgását mágneses keverő és mágneses keverőmag végzi. Mivel a termosztáló kád alá elhelyezett keverőmotor (4) 9 edény keverésére alkalmas és látóüveges reaktorból is 4, teljesen egyforma példány áll rendelkezésre, jelentősen felgyorsulhat a kísérleti munka az egyszerre elvégzett kísérletek által. Ez ráadásul kizárja az azonos hőmérsékletűre tervezett kísérletek esetében a hőmérsékleti eltérést. A nyomás alá helyezést a bemért szén-dioxid mennyiségének pontos meghatározását is lehetővé tevő ISCO 260 D dugattyús szivattyú (5) segítségével végezzük, sebességét szabályzó szeleppel (6) állítjuk be. A szén-dioxid a reaktorba mért anyagokkal történő megfelelő érintkeztetéséről a reaktor aljába nyúló bevezető cső (7) gondoskodik. Noha a készülékben uralkodó hőmérsékletről csak a vízfürdőben mért értéken keresztül nyerhető közvetett információ, a nyomást a reaktorfedél szerelvényei között szereplő manométer (8) által pontosan ismerjük. A folyamatok (kristályosodás, fázisegyensúly) megfigyelését a készülékben egymással szemben elhelyezkedő két látóüveges betét (9) biztosítja. A megfigyelést megkönnyíti, hogy egy vízálló, LED-es lámpa segítségével a reaktortér átvilágítható. A reaktorfedél szerelvényei az aktuális mérési feladat szerint módosíthatóak, kristályosítás megfigyeléséhez a reaktor az ábrán látható módon szűrőbetéttel (10) is ellátható. Ez ilyenkor nemcsak a kristályok minél nagyobb termelését, hanem a manométer és a nyomáscsökkentő szelep védelmét is szolgálja. A nyomáscsökkentő szelep (11) a feltöltéskor használthoz hasonló szabályozó szelep, segítségével a készülék szén-dioxid árammal történő öblítése (extrakció) is elvégezhető. A leeresztő csövön távozó gázból a korábban oldott komponenseket folyadékcsapdában (12) nyeletjük el.

### 3.4 Félfolyamatos kristályosító



3.11. ábra Félfolyamatos antiszolvens kristályosító berendezés. 1. szén-dioxid palack; 2. szén-dioxid puffertartály; 3. szén-dioxid hűtő; 4. szivattyú; 5. a kerülővezeték szabályozó szelepe; 6. a kristályosító szelepe; 7. csőkégyő a szén-dioxid fűtésére; 8. hőmérséklet-távadó; 9. sapka a kristályosítóba lépő szén-dioxid irányítására; 10. injektor; 11. nyomástávadó; 12. hőmérséklet-távadó; 13. HPLC szivattyúk; 14. bemérendő oldat táramérlegen; 15. szűrő; 16. szabályozó szelep; 17. szeparátor; 18. nyomástávadó; 19. hőmérséklet-távadó; 20. szabályozó szelep; 21. gázóra; 22. tömegáram-mérő

A 3.11. ábrán látható a félfolyamatos üzemű kísérleteknél használt szuperkritikus antiszolvens kristályosító készülék vázlata. A szén-dioxid a palackból egy puffertartályba (2) áramlik, majd egy hűtő hőcserélőn (3) keresztül jut a térfogatki-szorításos elven működő szivattyúba (4). A szivattyú működtetése mellett a szén-dioxidot a készülékben két úton áramoltathatjuk. A kristályosítót elkerülő vezeték szelepét (5) nyitva a szén-dioxid a puffertartályba visszavezethető. Az (5) szelep zárása és a (6) szelep nyitása után a szén-dioxid a kristályosító felé áramlik. A folyadék halmazállapotú szén-dioxidot a kristályosítóval közös vízfürdőbe merülő csőkégyőben (7) melegítjük kritikus hőmérséklete fölé, az előmelegítést hőmérséklet-távadóval (8) ellenőrizzük. A távadók jelét feldolgozó, a mérési adatokat megjelenítő és gyűjtő számítógép a jobb áttekinthetőség kedvéért nem szerepel az ábrán. Ugyanez a számítógép felel

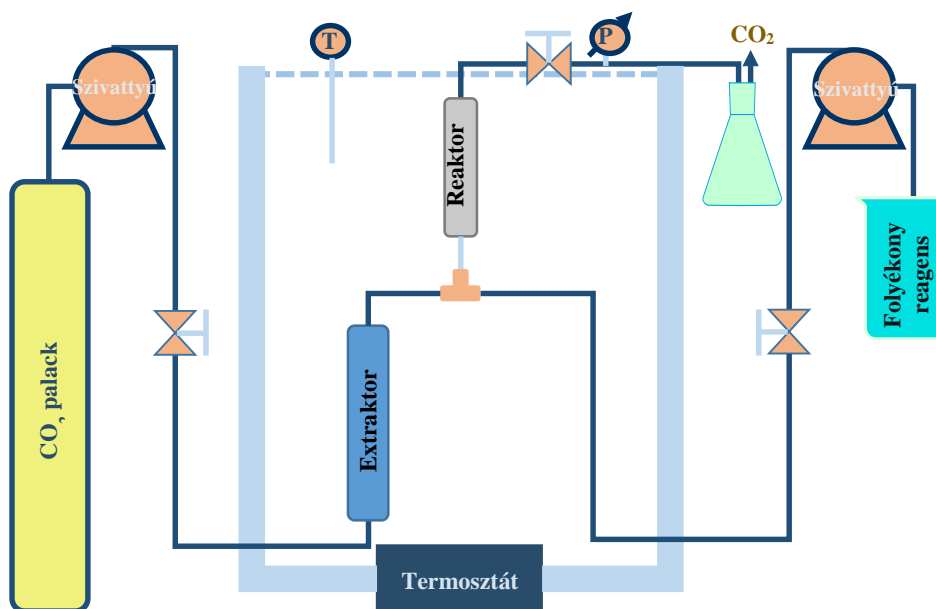
az injektlási művelet irányításáért is. Ahhoz, hogy elkerüljük a kristályosítóban a holtterek kialakulását, a kb. 100 ml térfogatú edény alján, egy szűrőn keresztül belépő szén-dioxidot egy kúp alakú sapka (9) tereli az edény alja felé. A szerves oldószerben oldott, kristályosítani kívánt anyagot a (10) fúvókán juttatjuk a szén-dioxid áramba. A kristályosítóban uralkodó hőmérsékletről és nyomásról egy nyomás- (11) és egy hőmérséklet-távadó (12) segítségével tájékozódhatunk. Az oldat injektlálásához használt HPLC szivattyúkat (13) a már említett számítógép vezérli, az előre megírt mérési program szerint. Az injektlált oldat mennyiségét a számítógép a (14) táramérleg által mért tömeg alapján követi nyomon. A kristályosítóból kilépő áramot, az esetlegesen elhordott szilárd részecskék elvesztését elkerülendő, egy 50 µm pórusátmérőjű szűrőn vezetjük keresztül. A kristályosító nyomását a (16) szabályozó szeleppel állíthatjuk be. A szelep egyúttal nyomáscsökkentő funkciót is ellát, az elegy a már lényegesen kisebb nyomású szeparátorban (17) fázisszétválást szenved, itt gyűjthetők be a kristályosító paraméterein szén-dioxidban jól oldódó komponensek. Természetesen a szeparátor nyomását és hőmérsékletét is távadók (18. és 19) segítségével mérjük, a szeparátor nyomását a (20) szabályozó szeleppel állíthatjuk be. A szén-dioxidot a (többszöri) szeparációs lépés után a légkörbe engedjük, az átvezetett szén-dioxid mennyiségét már légköri nyomáson gázóra (21), míg térfogatáramát (illetve tömegáramát) egy tömegáram-mérő (22) segítségével határozzuk meg.

### 3.5 Nyomás alatti folyamatos reaktorrendszer

A folyamatos reaktorrendszert az 3.12. sematikus ábra szerinti kialakításban rozsdamentes nyomásálló csövek és szerelvények felhasználásával építettük meg. Az extraktor oszlop 1/2", a reaktor oszlop 1/4", míg a vezetékek 1/16" külső átmérőjű csövek, a falvastagságokat a minimum 30 MPa nyomástűrés alapján választottam meg. Az elemek térfogatát a hossz beállításával szabtuk meg. A folyadék halmazállapotú reagens HPLC szivattyú szállítja, a szilárd halmazállapotú reagens az extraktor oszlopba töltjük be. Az extraktor oszlopban a szén-dioxidnak elegendő tartózkodási idővel kell rendelkeznie ahhoz, hogy telítetté váljon a szubsztrátra nézve. A két reaktáns összekeverését egyedi kialakítású statikus keverővel valósítottuk meg. A reaktorban az átlagos tartózkodási időt a reaktor mérete és az áramlási térfogatáram segítségével lehet szabályozni, azonban az átlagos tartózkodási idő hatását vizsgáló méréseknél el kell kerülni a reaktor belsejében az áramlási viszonyok jelentős megváltozását. Kritériumként a Reynolds szám adott tartományon belül tartását választottuk. A reaktor utáni szeleppel biztosítható a megfelelő nyomás, a termékeket a folyadékesapdában



gyűjtük össze. A folyadékcsapda mintázásával, vagy meghatározott időközönkénti lecserélésével és analízisével ellenőrizhető az állandósult állapot elérése, valamint a kémiai analízis eredményéből számolható a konverzió, a kémiai és enantiomertisztaság, valamint a hozam.



3.12. ábra. A folyamatos reaktor szemléltető ábrája.

## 4 A szén-dioxid mint reakcióközeg illetve szelektív oldószer

A szuperkritikus szén-dioxid egyik meghatározó előnye más oldószerekkel szemben, hogy a legtöbb esetben inertnek tekinthető, valamint az oldóképessége, sűrűsége, viszkozitása, solvatációs tulajdonságai a nyomással és a hőmérséklettel jelentős mértékben változtathatóak. Ebben a fejezetben a szén-dioxidot, mint egyedüli és inert oldószert alkalmazó kutatási területek eredményeit mutatom be, amelyek a doktori disszertáció által lefedett időszakban időrendileg is elsők.

### 4.1 Diasztereomer-képzésen alapuló rezolválás

#### 4.1.1 *In vacuo* diasztereomer-képzést követő extrakciós elválasztás

##### 4.1.1.1 Diasztereomer komplexképzés, *transz*-ciklohexán-1,2-diol

PhD munkám során (2000-2003 között) szerves oldószerből illetve olvadékból történő diasztereomer só és komplexképzést követő szuperkritikus szén-dioxidos extrakción alapuló módszerek fejlesztésével és vizsgálatával foglalkoztam. Többek között kidolgoztam egy eljárást *transz*-1-halogén-ciklohexán-2-olok dibenzoil-borkősavval való rezolválására, amelynél a részleges komplexképzés után a nem komplexált enantiomerkeveréket kíméletes szén-dioxidos extrakcióval távolítottam el, majd a nyomás és a hőmérséklet emelésével megbontottam a diasztereomer komplexet és a másik enantiomerben dús keveréket is extraháltam. A halogén ciklohexanolok homológ sora után kezdtünk el a *transz*-ciklohexán-1,2-diol (CHD) rezolválásával foglalkozni 2006-tól. A *transz*-ciklohexán-1,2-diol (CAS szám: 1460-57-7) enantiomereket és származékaikat aszimmetrikus szintézisekben királis építőelemként, segédanyagként, valamint gyógyszerkémiai-, agrokémiai- valamint optikailag aktív koronaéter szintézishez használják fel leggyakrabban. (1*S*,2*S*)-*transz*-ciklohexán-1,2-diol-lal végezték például  $\alpha,\alpha$ -diszubsztituált  $\alpha$ -aminosav származékok aszimmetrikus szintézisét, illetve fahéjaldehid foszfonilezése során (1*S*,2*S*)-*transz*-ciklohexán-1,2-diol – Ti(OPr)<sub>4</sub> komplex-szel 70 % enantiomertisztaságot értek el [56–60]. (1*R*,2*R*)-CHD-t sikeresen alkalmazták tetraszubsztituált 1,4-dioxánszármazékok aszimmetrikus szintézisében [61] valamint (1*R*,2*R*)-*transz*-ciklohexán-1,2-diol-ból kiindulva SN2 típusú reakcióval C2-szimmetrikus két kén- illetve két szelén leadására képes és C1 kevert kén és szelén leadásra képes ligandumokat készítettek [62].

A CHD rezolválása [63] és aszimmetrikus szintézise [64–67] számos publikáció témája.

Az irodalomban bemutatott rezolválások mindegyike mérsékelt enantiomertisztasággal és/vagy mérsékelt termeléssel biztosítja csak a CHD enantiomerjeinek előállítását. Az enzimatisz szintézisek enantioszelektivitása és termelése ugyan kiemelkedő, de az optikailag aktív CHD előállítása további kémiai lépéseket (pl. dezacetilezés) tesz szükségessé a kinetikus rezolválás visszamaradó szubsztrátjának és a termékének az elválasztása után, amely várhatóan jelentősen lerontaná a végső termelést.

Új rezolválást dolgoztunk ki ezért a CHD enantiomerjeinek elválasztására (+)-borkősavval (BS) [II]. A CHD dibenzoil-borkősavval, di-*p*-toluil-borkősavval nem képez komplexet, azonban borkősavval enantioszelektív komplexképzés történik. A módszer lényege, hogy a racém CHD-t és a változtatott molarányú BS-t megfelelő oldószerben (jellemzően etanol) feloldottuk, majd inert hordozó (Perfil 100<sup>TM</sup>) hozzáadása után vákuumban szárazra pároltuk. A keletkező szilárd port a 3.5. ábrán bemutatott készülékbe töltöttük, majd kimerülésig extraháltuk szén-dioxiddal. Az extraktor csőben visszamaradó anyag a raffinátum, a szeparátorban összegyűjtött szintén szilárd termék az extraktum. A raffinátum feldolgozás első lépése a komplex leoldása a szilárd hordozóról, majd szűrés után hagyományos extrakcióval bontottuk meg a komplexet. A hozam a kinyert CHD tömegének és a bemért racém CHD tömegének a hányadosa. Kísérlettervvel optimalizáltuk az extrakciós nyomás és hőmérséklet beállításait, amelynek a célja 4.1. egyenlettel számított, szelektivitást jellemző *F*-paraméter maximalizálása volt.

$$F = Y_{Raff} \cdot ee_R + Y_{Extr} \cdot ee_E, \quad (4.1)$$

ahol *Y* a bemért racém alkoholra vonatkoztatott alkohol hozam,  $ee^\dagger$  az enantiomertisztaság, az *R* index a raffinátumot, az *E* index az extraktumot jelöli. Az *F* 0-1 közötti értékeket vehet fel.

A hőmérsékletet 33-63 °C, a nyomást 10-20 MPa tartományban változtatva az *F* értékek számottevő mértékben, 0,44-0,61 tartományban változtak. A hatásokat 95% szignifikanciaszinten értékelve azt kaptuk, a nyomás és hőmérséklet lineáris hatása mind az extraktum, mind a raffinátum enantiomertisztaságát és termelését befolyásolja. Az extraktum termelését ezen kívül még a nyomás és hőmérséklet lineáris kölcsönhatása is befolyásolja.

---

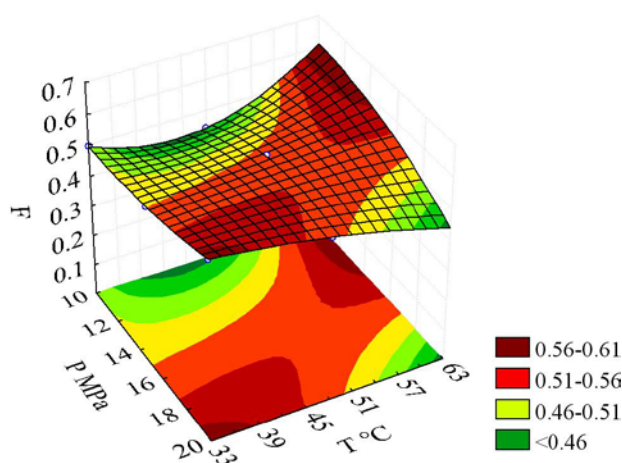
<sup>†</sup>  $ee = (c^* - c) / (c^* + c)$ , ahol *c\** a feleslegben levő enantiomer koncentrációja vagy azzal arányos mennyiség, *c* pedig a minor enantiomer koncentrációja vagy azzal arányos mennyiség.

Megfigyeltük, hogy a nyomás és hőmérséklet növelésével a raffinátum termelése csökken a visszamaradó raffinátum enantiomertisztasága azonban így megnő. Az extraktum termelése a hőmérséklet és nyomás növelésével nő, tehát viselkedése a raffinátum termeléséhez képest fordított. Az extraktum enantiomertisztasága a hőmérséklet és nyomás lineáris kölcsönhatása miatt bonyolultabb, enyhe görbületű nyeregfelülettel írható le. Az alapvető tendencia azonban itt is a raffinátum enantiomertisztaságával ellentétes: a nyomás és hőmérséklet növelésével a raffinátumban a diasztereomer bomlása során felszabaduló (*R,R*)-CHD az extraktum enantiomertisztaságát csökkenti. A fenti hatásokból következően az *F* paraméterre illesztett függvény nyeregfelületet ad (4.1. ábra). Noha a szén-dioxid sűrűsége egyértelműen a nyomás és hőmérséklet függvénye, nem találtunk egyértelmű összefüggést a sűrűség és a rezolválás hatékonysága között.

A két legjobb beállítás mellett elért *ee* értékeket a 4.1. táblázat mutatja.

4.1. táblázat. Maximális *F* értéket eredményező rezolválások

P (MPa)	T (°C)	ee <sub>E</sub>	ee <sub>R</sub>	F
10	63	61%	92%	0,61
20	33	62%	82%	0,59

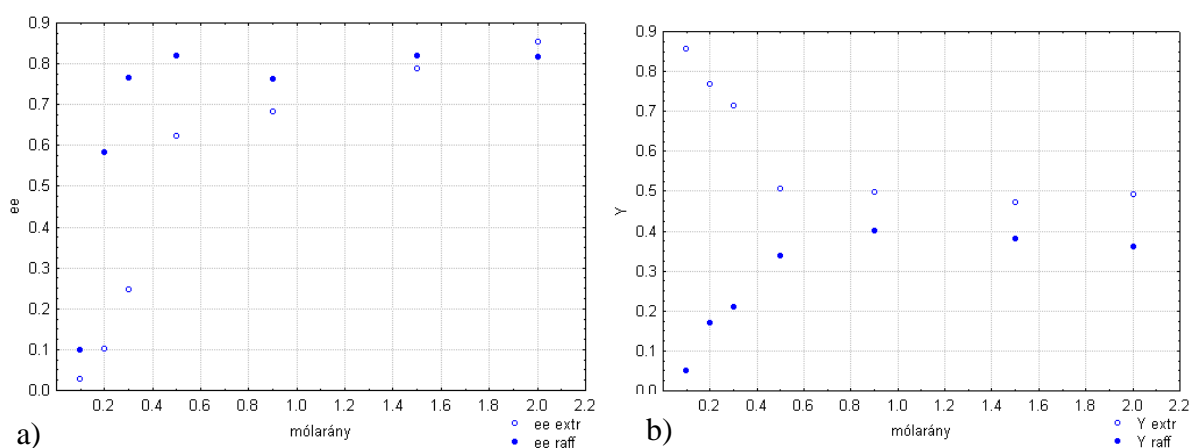


4.1. ábra. Transz-ciklohexán-1,2-diol rezolválása komplexképzést követő szuperkritikus extrakcióval, az extrakciós paraméterek hatása.

Feltételeztem, hogy a megfigyelt változások oka a diasztereomer komplex részleges bomlása a hőmérséklet és a szén-dioxid sűrűség növekedésével, amely nagyobb mértékben érinti a kevésbé stabil diasztereomer komplexet, mint a stabilabb (*R,R*)-CHD – (*R,R*)-BS komplexet.

Elgondolkodtató azonban a jelenség, amit a rezolválószer:racém alkohol kiindulási molarány (mr) vizsgálatánál tapasztaltunk.

Az optimális rezolválószer molarány jellemzően félekvivalens aránynál van. Ebben az esetben, első alkalommal azonban a molarány hatásvizsgálatot kiterjesztettük  $mr = 2$ -ig (4.2 a) ábra). A 0 és 0,5 közötti molarányok esetén az extraktum és a raffinátum enantiomertisztasága is meredeken nő. Az extraktum esetében ez az elvárt trend, mivel ebben a tartományban a borkősav nem komplexálja teljesen az (*R,R*)-CHD-t, így azt elkerülhetetlenül extraháljuk az (*S,S*)-enantiomerrel együtt, azonban a raffinátum enantiomertisztaság esetében csökkenő trend volna a várható. A 0,5 molarány elérése után az *ee* értékek növekedése lassul, de nem áll meg ekvivalensnél nagyobb molarányoknál sem, ami meglepő, szokatlan jelenség. A termelések a molarány függvényében (4.2 b) ábra) kisebb molarányoknál a várakozásnak megfelelő jelleget mutatják, azaz az extraktum termelés 0-0,5 molarány között 100-ról kb 50%-ra csökken, közel lineárisan, míg a raffinátum termelés az anyagmérleg követelményeinek megfelelően ellentétes trendet mutat. A termelések azonban  $mr > 0,5$  esetében állandósulnak.

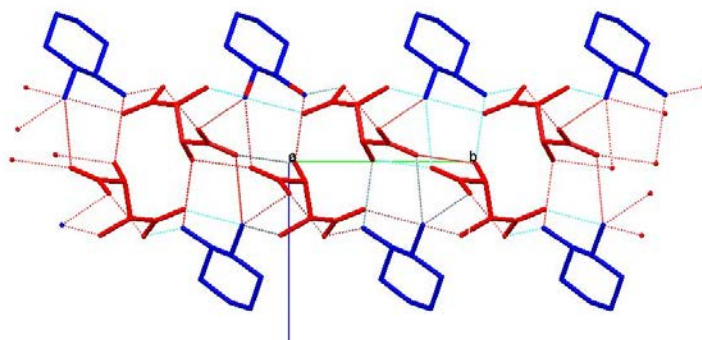


4.2. ábra. Transz-ciklohexán-1,2-diol rezolválása borkősavval, a rezolválószer molarányának hatása. a) A molarány hatása az enantiomertisztaságra. b) A molarány hatása a racém alkohol tömegére vonatkoztatott hozamra.

A molarány hatása az F paraméterre, mint az a fenti két ábrából várható,  $mr = 0,5$  alatt meredeken, 0,5-2 között enyhén nő. Az F paraméter és  $mr = 2$  alkalmazásával mintegy 0,1-el haladta meg a kísérlettervben  $mr = 0,5$  alkalmazásával elért legjobb eredményt. 1,5-nél nagyobb molarány esetében mindkét enantiomer 80% feletti enantiomertisztasággal, 40-50%-os racémra vonatkoztatott termeléssel állítható elő egyetlen rezolválási lépésben.

Az, hogy a raffinátum enantiomertisztasága 80% körüli függetlenül a mólaránytól (0,2 felett) arra utalhatna, hogy ez az összetétel eredményezi a legstabilabb komplexet. Azonban a 80% kiindulási tisztaságú szkalemikus elegy újrazolválással >99%-ossá tisztítható egy lépésben (részletesen lásd a 7.1.1 fejezetben), ezért véleményem szerint nem áll fent limitáló összetétel ebben az esetben (ld. 7.2 és a 7.3 fejezetek). Másik lehetőség lehet, hogy az (*S,S*)-CHD – (*R,R*)-BS diasztereomer komplex nem keletkezik, és az egy lépésben 80% körüli elért tisztaság a bepárlás során az (*R,R*)-CHD – (*R,R*)-BS komplexbe beépülő (*S,S*)-CHD „hibák” eredménye.

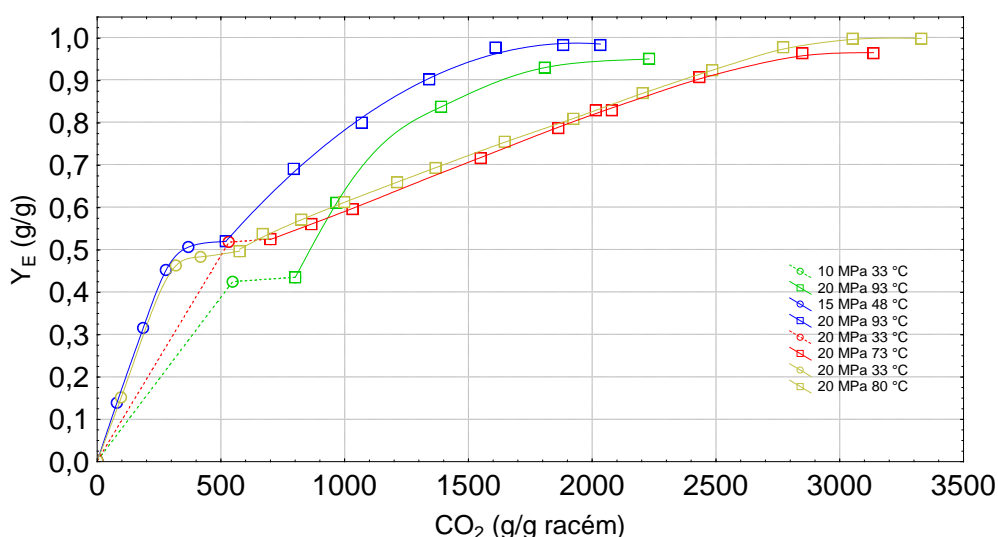
Meg kívántunk győződni arról, hogy nem a mintaelőkészítési folyamat felelős az (*S,S*)-CHD-lal képzett diasztereomer hiányáért. Sok kísérletezés után 2:1 arányú *n*-hexán : aceton elegyből sikerült (*R,R*)-CHD – (*R,R*)-BS diasztereomer komplex egykristályt növesztetni, amely egykristály-röntgendiffrakciós analízise során után szerkezetét a KKKI-ban Bombicz Petra és kollégái meghatározták (4.3. ábra). Racém CHD oldatból (*R,R*)-BS-val szintén csak a (*R,R*)-CHD – (*R,R*)-BS komplex egykristályát tudtuk azonosítani [III]. A diasztereomerben egy borkősav molekula több CHD molekulához kapcsolódik intermolekuláris hidrogénhid kötésekkel, de a borkősavon belül intramolekuláris hidrogénhid kötés jelenlétét is megerősítették.



4.3. ábra. (*R,R*)-CHD-(*R,R*)-borkősav egykristály térszerkezete, egykristályröntgendiffrakciós mérések alapján

Az (*S,S*)-CHD-vel azonban nem sikerült diasztereomert képezni, csak borkősav kristályosodott ki az oldatból. Az eredmények alapján feltételezhető, hogy az (*S,S*)-CHD az (*R,R*)-BS-val szterikus okok miatt valóban nem képez diasztereomert, vagy legalábbis a képződő diasztereomer nem stabil. A feltételezést alátámasztja a mólarány-hatás vizsgálat eredménye (4.2. ábra), azaz, hogy feles mólarány felett állandó termelést kaptunk. A megfigyelés adta az alapötletet a 7.1.1. fejezetben ismertetett tiszta enantiomerek előállításához vezető módszer kidolgozásához.

Az oldószeres raffinátum megbontás jelentős időigényű, hátránya továbbá a szerves oldószerigény és többlet vízigény, ezek az egyébként zöldkémiai szempontból előnyös SFE módszer környezetterhelését növelik. Kísérleteket végeztünk tehát a raffinátum *in situ* megbontására, amely a nyomás-hőmérséklet kísérletterv eredményei alapján tűnt ígéretesnek. Ekkor az extrakció után a raffinátumot az extraktorból nem távolítjuk el, hanem magasabb hőmérsékleten és/vagy nagyobb nyomáson végzett szuperkritikus szén-dioxidos extrakcióval bontjuk meg, és nyerjük ki az (*R,R*)-CHD-ben dúsult elegyet [IV]. A módszer előnye nem csak a magasabb termelés a raffinátumban, de alkalmazásával a rezolválás – a mintaelőkészítés során alkalmazott etanolos oldás kivételével – teljesen oldószermentessé tehető. A második extrakciós lépés körülményeinek hatását a 4.4 ábra mutatja. A szaggatott vonallal jelölt két szakaszon mérési pontok hiányában nem tudtam megfelelően közelíteni az extrakció lefutását, így a pontok közt lineáris szakaszokat húztam. Ugyan az extrakció tényleges lefutását ez nem tükrözi, azt azonban jól mutatja, hogy a CHD oldódása megáll.

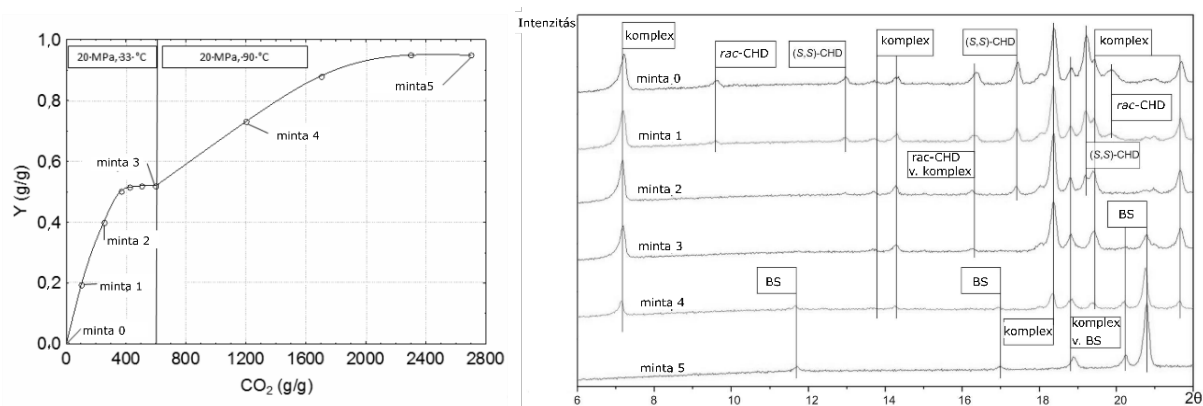


4.4. ábra. Kétlépcsős megbontás extrakciós görbéi: *transz-ciklohexán-1,2-diol* rezolválása *L-borkősavval*. Mintaelőkészítés: *etanolos oldat vákuumbepárlása*.

A bemért racém CHD-ra vonatkoztatott termelések mindkét lépésben közelítik az 50%-ot, összességében a teljes bemért CHD mennyisége kinyerhető csupán szuperkritikus szén-dioxidos extrakcióval, a nem komplexált és a komplexált frakció egyaránt. A 73 °C-on végzett diasztereomer megbontás jelentősen lassabb extrakciót tett lehetővé, így közel másfélszeres mennyiségű szén-dioxidra volt szükséges azonos mennyiségű CHD kioldására. A második lépcsők hosszú szakaszon lineárisan lennének közelíthetőek, amely meredeksége alacsonyabb

hőfokon sokkal kisebb. Nem meglepő az oldódási sebesség ilyen mértékű csökkenése annak fényében, hogy a kísérletterv során 200 bar 63 °C-on végzett extrakció során a bomlás már nem volt kimutatható. Az illeszthető lineáris szakasz meredeksége mindkét bontási hőmérsékleten jelentősen kisebb, mint az első extrakciós lépés kezdeti meredeksége, amelyet a CHD oldhatósága határoz meg. Így valószínű, hogy a második lépésben a bomlási sebesség a limitáló az oldhatóság helyett (mivel a méréseket állandó CO<sub>2</sub> tömegáram mellett végeztük, a vízszintes tengely egyben időskála is). Mind a 93 °C, mind a 73 °C jelentősen alacsonyabb hőmérsékletek, mint a tiszta (*R,R*)-diasztereomer 132 °C körüli olvadáspontja, ahol a diasztereomer atmoszférikus körülmények között még nem bomlik.

Az extrakció során különböző időpontokban az extraktorból vett szilárd fázisok XRD analízise (4.5. ábra) jól mutatja, hogy az első extrakciós lépés során (minta 0-3) a szabadon levő CHD jelei tűnnek el (*rac*-CHD-ra és az enantiomertiszta CHD-ra jellemző csúcsok), azonban a komplex stabilan megmarad, majd a második extrakciós lépés során a komplex jelei is eltűnnek és megjelennek a borkősav karakterisztikus csúcsai (BS). Az extrakciós maradékon elvégzett XRD mérések csak borkősavat mutattak ki, visszamaradt CHD-t vagy diasztereomer komplexet nem. Az így keletkezett raffinátum közvetlenül újrafelhasználható volt ismételt rezolválásra.



4.5. ábra. A kétlépcsős extrakció során az extraktorban levő szilárd fázisok jellemzése XRD-vel a jellemző csúcsok alapján.

#### 4.1.1.2 Diasztereomer sóképzés, ibuprofén rezolválás keverék rezolválószerrel

Az ibuprofént munkánk során minden elválasztóműveletben alkalmaztuk modellvegyületnek. Ennek oka egyrészt, hogy a racém alapvegyület, az enantiomerei és a jellemző rezolválószer az 1-feniletánamin (FEA) mindkét enantiomere egyaránt hozzáférhető. Az ezekkel végzett munka egy általános vegyi laboratóriumban érvényes biztonsági és munkavédelmi szabályok



betartása mellett nem jelent kiemelt kockázatot. Másrészt, a rezolválási rendszer jól ismert, atmoszférikus módszerekkel széleskörűen vizsgált, így a szuperkritikus szén-dioxidot alkalmazó rezolválások illetve enantiomerkeverék továbbtisztítások értékeléséhez megbízható referenciaponttal rendelkezünk.

Az ibuprofén (a továbbiakban IBU) az úgynevezett nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (NSAID, az angol non-steroidal anti-inflammatory drug kifejezésből) családjába tartozik. Eredetileg Brufen néven hozták forgalomba, azóta számos készítményben (pl. Advil, Algoflex, Nurofen) alkalmazzák mind akut, mind krónikus fájdalmak kezelésére, pl. ízületi gyulladás, menstruációs fájdalom vagy láz esetén. A hatást az (*S*) izomer fejt ki [68], azonban az ibuprofént a mai napig gyakran forgalmazzák racém formában, mivel a szervezetben bioinverzióval az (*R*)-IBU átalakul a hatásos enantiomerré [69]. Ennek ellenére Adams és mtsi [70] kimutatták, hogy az (*S*)-ibuprofén enantiomertiszta formában adagolva akár 100-szor hatékonyabb a racém vegyületnél. Az ibuprofén így egyike az olyan királis gyógyszerhatóanyagoknak, melyek racém formája helyett a tiszta enantiomer forgalomba hozatalára törekednek, ez az ún. „királis csere” („chiral switch”).

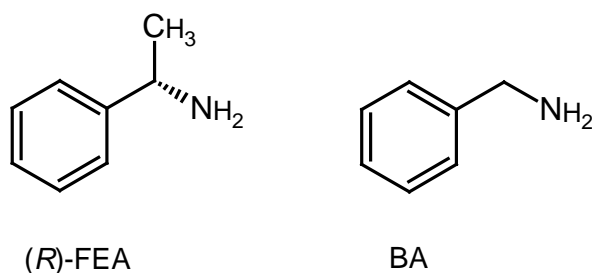
Az ibuprofént eredetileg a Boot-eljárással állították elő, melyet később felváltott a hatékonyabb Hoechst-eljárás. Mindkét módszer első lépése az izobutilbenzol Friedel-Crafts alkilezése. A Hoechst-eljárás ezután két katalitikus lépésben, egy hidrogénezéssel és egy karbonilezéssel jut el a végtermékig. Az eljárás iparilag megoldott, azonban az ibuprofén racém formában képződik, így annak rezolválására van szükség, amennyiben az enantiomert kívánják alkalmazni. Az IBU aszimmetrikus szintézisét megoldották pl. prokirális propándiol enantioszelektív acetilezésével [71] illetve enantioszelektív észteresítéssel (*S*)-tejsavszármazék királis hozzáát alkalmazásával [72].

Az irodalomban számos enantioszelektív enzimkatalizált származékképzésen [68] vagy racém származékból kiinduló aszimmetrikus hasításon [73] alapuló rezolválást írtak le ibuprofénre. Esetenként egyéb speciális technológiákkal – pl. ionos folyadékhoz kötött ibuprofén [74], membránreaktor [75] – összekapcsolva. Enantiomertiszta ibuprofén előállítását megoldották ezen kívül még protein állófázisú kromatográfiával [76], szimulált mozgóágas kromatográfiával [77] és szuperkritikus fluidum extrakcióval [78].

A modellvegyület rezolválását a dolgozatban tárgyalt minden rezolválási módszerrel részletesen vizsgáltuk (*R*)-1-feniletánamin rezolválószerrel szuperkritikus szén-dioxidban. Maga a szuperkritikus extrakcióval kombinált vákuumbepárlást követő rezolválás ismert volt

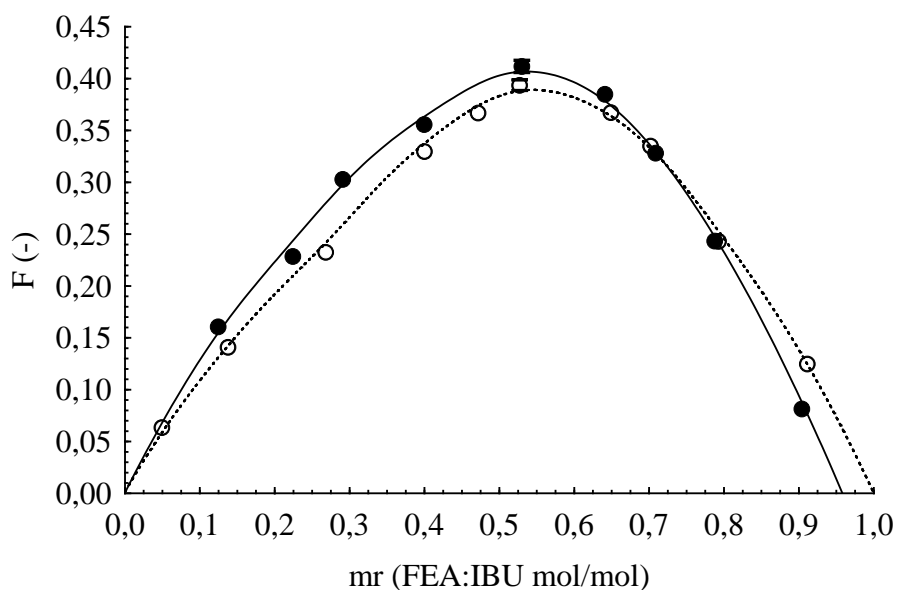
korábban is és Keszei Sándor PhD értekezésében [79] olvasható. Jelen munkánkban a mintaelőkészítés során használt oldószereknek, valamint adalékként hozzáadott a rezolválószerrel rokon szerkezetű akirális aminnak az ibuprofén szuperkritikus extrakciós rezolválására kifejtett hatását tanulmányoztuk.

Az ún. holland rezolválás [80, 81], amikor rezolválószer keverékével hatékonyabb elválasztást érnek el, mint az egyedi rezolválószerekkel egyik speciális esete az, amikor a rezolválószer mellett kisebb mennyiségben szerkezetileg hasonló [82], de akirális vegyületet alkalmazunk. Kísérleteinkben az (*R*)-1-feniletánamin mellett benzilamint használtunk (4.6. ábra). Részletesen vizsgáltuk a rezolválószer és az akirális amin ibuprofénhez viszonyított mólarányának, valamint a két amin arányának hatását a rezolválásra úgy, hogy a két amin összes moláris mennyiségét az ibuprofén moláris mennyiségének felén tartottuk. Az találtuk, hogy 7% (rezolválószerre vonatkoztatott) benzilamin arány optimális. Ekkor az *F*-paraméter értéke maximális. Az eredmény összhangban van Kellogg és mtsi. [80] következtetésével, akik 4-6% nukleációs inhibitor adagolását javasolták a rezolválás elősegítésére.



4.6. ábra. Az ún. holland rezolváláshoz alkalmazott rokon szerkezetű királis és akirális amin, az (*R*)-1-feniletánamin és a benzilamin szerkezete.

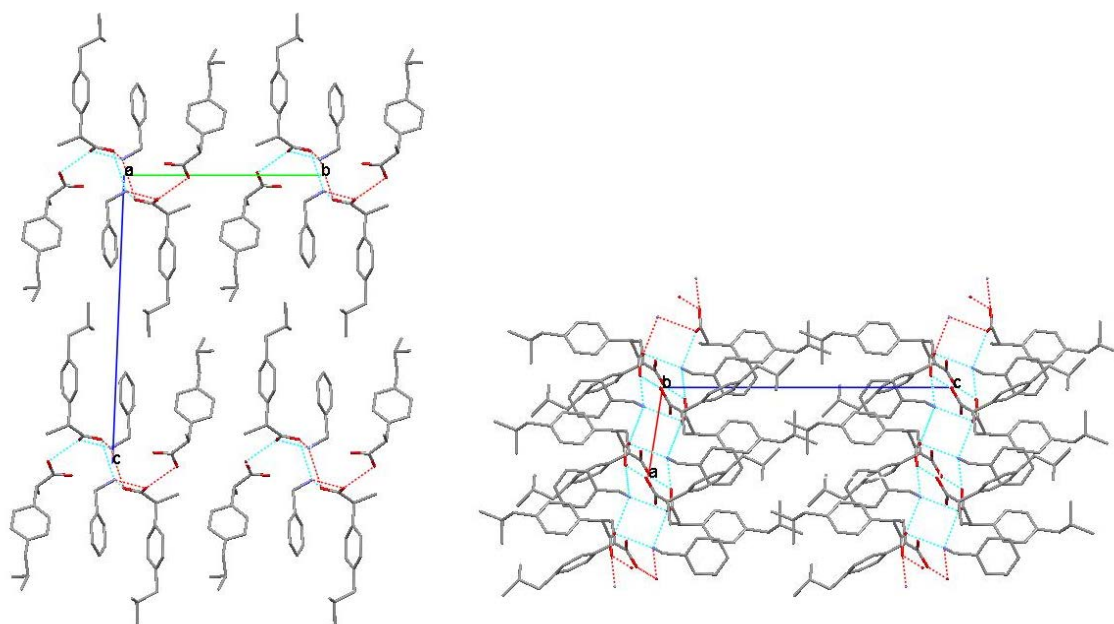
Kíváncsiak voltunk, hogy a hatás a teljes rezolválószer mólarány tartományban fennáll-e. Konstans 0,04 ibuprofénre vonatkoztatott benzilamin mólarány mellett a 4.7 ábrán látható a rezolválószer mólarányának hatása a szelektivitásra. Látható, hogy 0,7 ibuprofénre vonatkoztatott rezolválószer mólarány alatt a benzilamin hozzáadása javítja a rezolválást, optimális mólarány (kb. 0,5) esetén 10%-kal.



4.7. ábra. A rezolválószer molarányának hatása ibuprofén rezolválására. Etanolból végzett vákuumbepárlásos mintaelőkészítés és 15 MPa nyomás és 33 °C hőmérsékleten végzett szuperkritikus fluidum extrakció. Teli jelölők: 0,04 ibuprofénre vonatkoztatott benzilamin molarány, üres jelölők benzilamin mentes rezolválás.

Megfigyeltük továbbá, hogy a benzilamin adagolása nagyobb mértékben növeli a diasztereomer só termelését, mint az az egyértékű bázis esetén várható volna, ezért előállítottuk az ibuprofén – benzilamin só egykristályát.

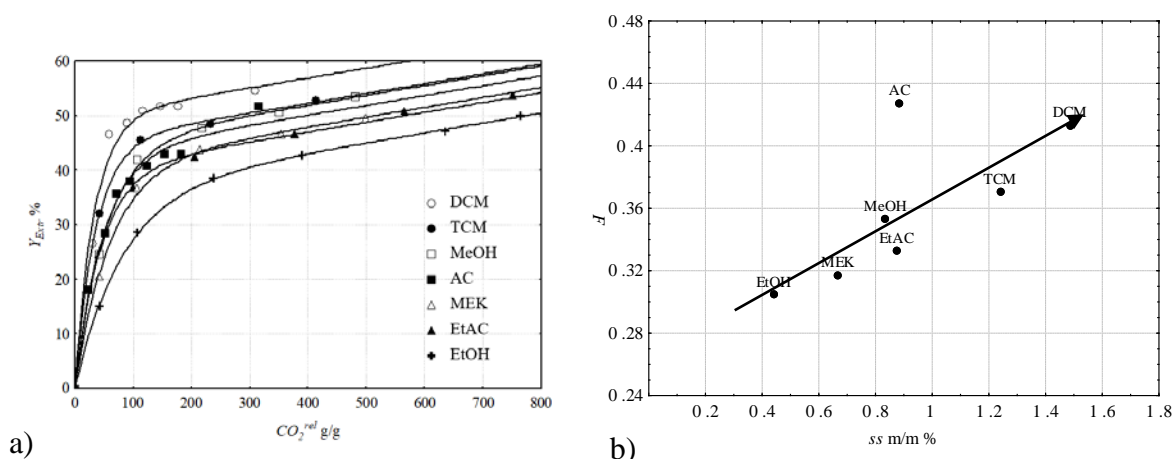
A tömegmérleg számolások alapján valószínűsített 2:1 benzilamin:ibuprofén molarányt igazolta az etanol oldószerből szobahőmérsékleten az oldószer lassú párologtatásával előállított egykristályok szerkezete. Egy ionos és egy semleges ibuprofén alkot egy elemi cellát egy ionos benzilaminnal. A kristály oszlopos szerkezetét 6 molekula alkotja (2 benzilamin kation, két ibuprofén anion és két semleges ibuprofén), ahogy a 4.8. ábrán látható. A komplex triklinikus. A *c* kristallográfiás tengely mentén ionos és apoláris rétegek váltakoznak.



4.8. ábra. A benzilamin – ibuprofén komplex szerkezete az *a* illetve *b* kristallográfiás tengelyek felől nézve.

A mintaelőkészítés során, vákuumbepárlás előtt alkalmazott szerves oldószerek (etanol, metil-etil-ke-ton, etil-acetát, metanol, triklórmetán, diklórmetán, acetón) módosította az extrakciós görbék (4.2. egyenlet, 4.9.a ábra) korai, lineáris szakaszából meghatározható látszólagos (ss) ibuprofén oldhatóságot. A látszólagos ibuprofén oldhatósággal jól korrelál az F-paraméter (4.1. egyenlet), amit a 4.9.b. ábra mutat be.

$$Y_{\text{Extr}} = A \times [1 - \exp(-B \times CO_2^{\text{rel}})] + ss_{\text{ssó}} \times CO_2^{\text{rel}} \quad (4.2)$$



4.9. ábra. Ibuprofén rezolválása (*R*)-1-feniletánaminnal különböző oldószerekben végzett mintaelőkészítést követően. Extrakciós körülmények: 15 MPa, 33 °C.

Érdekes megfigyelés, hogy az extrakciós görbék a várakozással ellentétben nem jelzik az extrakciós ágy kimerülését, hanem egy konstans  $s_{s\acute{o}} = 0,18 \pm 0,02$  mg só/g CO<sub>2</sub> (kb.  $2,4 \cdot 10^{-5}$  moltört) sóoldhatóságot jeleznek. Ez az eredmény felhívta a figyelmet a só oldódásának mindaddig ismeretlen jelenségére.

#### 4.1.2 *In situ* sóképzés

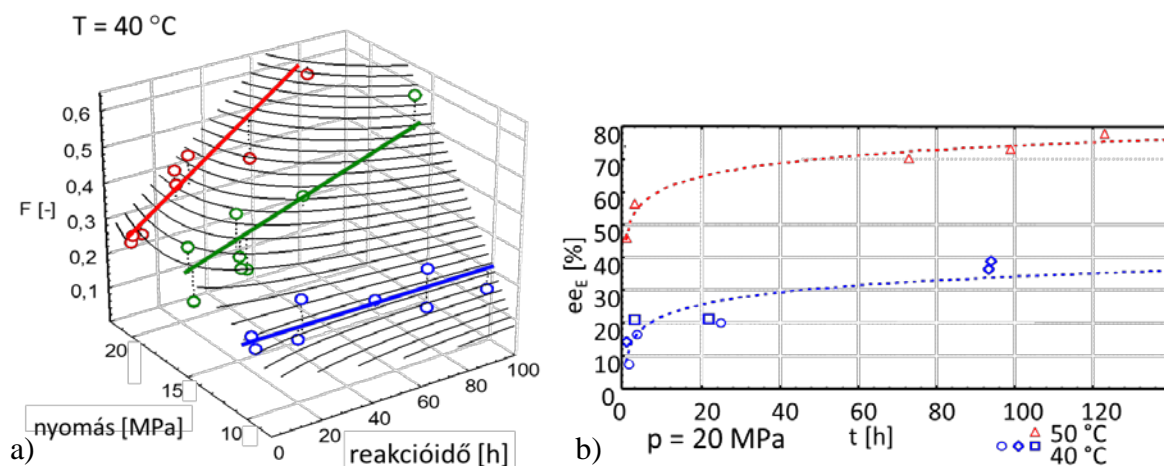
A Simándi és Fogassy professzorok és munkatársaik által kidolgozott szuperkritikus extrakción alapuló rezolválási eljárás [83, 84] alapvető feltételezése az volt, hogy a szuperkritikus extrakció szerepe az oldhatatlan diasztereomer só és az elreagálatlan, szén-dioxidban oldható enantiomerkeverék elválasztása. A későbbi időszak szisztematikus kutatása azonban rávilágított, hogy az elválasztó lépés nyomása és hőmérséklete jelentősen befolyásolhatja a rezolválás eredményességét [85–87]. A tapasztalatok áttekintése után arra következtettem, hogy a reakciók egyensúlyi állapota eltér a vákuumbepárlással előállított rendszer összetételétől. Más szóval a diasztereomer sóképzési reakció lejátszódhat szuperkritikus szén-dioxid oldószerben is.

Az ún. *in situ* rezolválások esetében a racém vegyületet és a számított mennyiségű rezolválószer autoklávba mértük (3.3.1. fejezet) és a reaktort nyomás alá helyeztük szén-dioxiddal. A reaktorban a keverő turbulens keveredést biztosított. A fluid fázis összetételét mintázással nyomon lehet követni, de ez nem ad információt a képződő diasztereomer só mennyiségéről, a konverzióról, a szilárd fázis összetételéről. Mindezeket az oldott anyag és a szilárd fázis elválasztása után határoztuk meg, amely elválasztás kétszeres illetve háromszoros reaktortérfogatnak megfelelő szuperkritikus szén-dioxiddal való mosással történt.

A különböző rendszereken végzett részletes vizsgálatokból arra következtetésre jutottunk, hogy ha az egyik reagens jól oldódik szén-dioxidban (>1 tömeg%) a másik akárcsak kismértékben, de kimutathatóan oldódik (>0,05 tömeg%) akkor a diasztereomer sóképzési reakció lejátszódik, bár ettől még nem szükségszerűen enantioszelektív. Amennyiben az egyik reagens oldhatatlannak tekinthető, akkor a reakció megvalósítható időtartományon belül (<1 hét) nem játszódik le jó konverzióval. Ha mindkét komponens jól oldódik, a reakció rövid idő alatt (<1 óra) teljes konverziót is elérhet, egyéb esetben több napot vagy hetet is igénybe vehet. A részletes eredményeket a következő alfejezetekben foglaltam össze.

#### 4.1.2.1 Az ibuprofén *in situ* rezolválása

Az előző alfejezetben vákuumbepárlás utáni szuperkritikus extrakcióval rezolvált ibuprofén volt az első mintapélda arra, hogy a szén-dioxidban mint kizárólagos oldószerben a diasztereomer sóképzést sikerült elérni [V]. Az ibuprofén – (*R*)-feniletán-1-amin *in situ* sóképzése 20 MPa nyomáson 40-50 °C hőmérsékleten 70-80%-os enantiomertisztaság mellett kiváló rezolválást tesz lehetővé, míg 10 MPa nyomáson csak 30% enantiomertisztaság érhető el. A nyomás emelése a reakciósebességet és az egyensúlyi enantiomertisztaságot egyaránt növeli (4.1 ábra).



4.10. ábra. Ibuprofén *in situ* rezolválása (*R*)-1-feniletánaminnal. a) 40 °C hőmérsékleten a nyomás és a reakcióidő, b) 20 MPa nyomáson a hőmérséklet és a reakcióidő hatása.

A felületet (az adatpontok láthatóságának biztosítására) szintvonalalaival ábrázoltam 0,02 egységenként. Az a) ábra egyfelől jól illusztrálja a fenti konklúziót: a 15 és 20 MPa nyomáshoz tartozó pontok emelkedő szakaszon helyezkednek el, míg a 10 MPa nyomáshoz tartozó pontok majdnem pontosan egy kontúrvonal mentén helyezkednek el, tehát a felületen ezen a nyomáson az idővel az *F*-paraméter nem nő. Az ábra egy másfajta konklúziót is jól szemléltet: az adott reakcióidőhöz tartozó nyomáshatás változását. Látható, hogy rövidebb reakcióidők esetén a nyomás hatása nem jelentős, míg 48 óra után már szignifikáns különbség látszik a különböző nyomású kísérletek *F*-paramétereik között. A nyomás hatása kedvez a stabilabb, (*R,R*)-só képződésének, amit indokolhat annak kisebb elemi kristálycella-térfogata (lásd alább).

A b) ábrán a hőmérséklet hatását mutatom be állandó nyomáson az idő függvényében. Az eredmények mintavételezésből származnak, a különböző méréseket eltérő jelölők jelölik.

Látható, hogy a hőmérséklet kismértékű emelése az extraktum enantiomertisztaságának gyorsabb és nagyobb mértékű növekedését okozta az idő függvényében.

Az egykristályokat etanolból enantiomertiszta ibuprofén és ekvimoláris mennyiségű (*R*)-1-feniletánamin lassú párologtatásával állítottuk elő kb. 2 hetes kristályosítással szobahőmérsékleten, ampullában.

Az (*R*)-1-feniletánammónium -[(*R*)-2-(4-izobutilfenil)propanoát] és a (*R*)-1-feniletánammónium -[(*S*)-2-(4-izobutilfenil)propanoát] sók egyaránt ortorombos kristályokat képeztek, 1997,2(9) és 2005,2(8) Å<sup>3</sup> elemi kristálytérfogat mellett. A periodikusan ismétlődő egységek két kationt és két aniont tartalmaznak és hidrogén-kötés rendszer stabilizálja a szerkezetet.

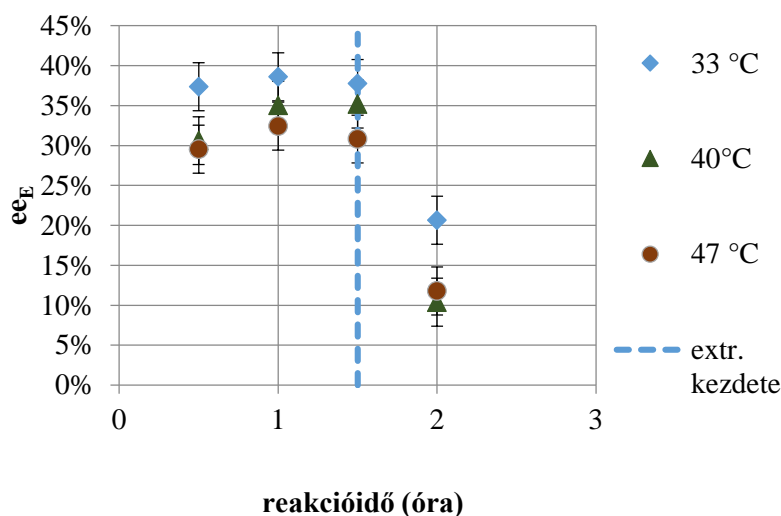
#### 4.1.2.2 A *cisz*-krizantémsav *in situ* rezolválása

Enyhén sárgás színű, kristályos anyag, szaga kellemes. IUPAC neve ((±)-2,2-dimetil-3-*cisz*-(dimetil-vinil)-ciklopropánkarbonsav, a továbbiakban CKS-ként jelölöm. A piretroid jellegű rovarellenes szerek közül az egyik legismertebb, a deltametrin szintézise során felhasználható lenne a CKS, bár az ipari szintézise tudomásom szerint a dibrómvinil származékból történik. A CKS vegyületet modellként használtuk munkánk során.

Irodalomban elérhető a *cisz*-krizantémsav enantiomerek sztereoselektív szintézise [88–91], míg rezolválása észter hidrolízissel [92] illetve diasztereomer sóképzésen alapuló rezolválással [93] is ismert. Az optikailag aktív 2-benzilamino-1-butanol alkalmas rezolválószer a vegyületnek víz-aceton keverék oldószerből való kristályosítást [93] és metanolból való bepárlást követő szuperkritikus fluidum extrakciós módszert alkalmazva is.

Az *in situ* kristályosításon alapuló rezolválás hatékonyságához azonban nemcsak a reakció lejátszódása szükséges, hanem az is, hogy az ezt követő extrakciós lépés során a diasztereomer kellőképpen stabil legyen. A 4.11. ábra a CKS szén-dioxid oldószerben BAB-lal végzett rezolválása esetén mutatja a fluid fázisban mérhető enantiomertisztaságot az idő függvényében a reakció alatt, illetve a mosási szakasz után. Mind a racém vegyület, mind a rezolválószer megfelelően oldódik a szén-dioxid fázisban, ezért már az első mintavételezés jó enantiomertisztaságot mutat a fluid fázisban, amiből következik, hogy enantioszelektív diasztereomer sókiválás történt. A 4.11. ábrán érdemes megfigyelni két dolgot. Egyrészt, hogy bár az egymás utáni mintavételek azonos enantiomertisztaságot mutattak a fluid fázisban, az extrakció során kvantitatívan kinyert extraktum enantiomertisztasága az egyensúlyi értéktől

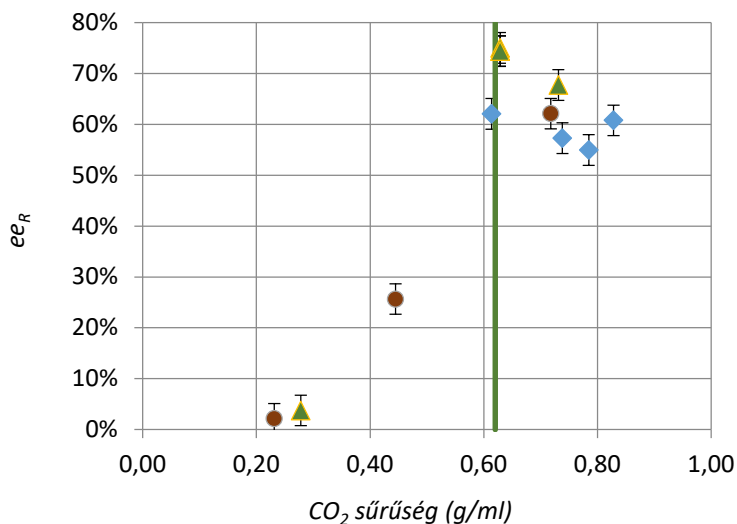
minden kísérlet esetén messze elmaradt. Másrészt, a hőmérséklet emelésével az egyensúlyi enantiomertisztaság csökkent. Ez volt az első olyan kísérleti eredmény, amely bizonyította, hogy a rezolválás extrakciós szakasza számottevően befolyásolja a rezolválás hatékonyságát. Feltételeztem, hogy a megfigyelt jelenség oka a diasztereomer só nagyfokú disszociációja. A hőmérséklet emelése a diasztereomer só disszociációját elősegíti, így alacsonyabb fluid fázisbeli enantiomertisztaságot eredményez. A mosás során pedig a diasztereomer só disszociál, így az egyensúlyi állapotban sóban kötött antipódot is részben extraháltuk, ez az oka, hogy a rezolválás hatékonysága leromlik.



4.11. ábra. CKS-BAB rezolválás 12,5 MPa nyomáson, különböző hőmérsékleteken. Az idő hatása a fluid fázis enantiomertisztaságára.

A 4.12 ábrán a raffinátumok enantiomertisztasága látszik a szén-dioxid sűrűség függvényében. Rendkívül szokatlan, maximumos, aszimmetrikus görbét láthatunk az ábrán.





4.12. ábra. Cisz-krizantémsav rezolválása (S)-2-benzilamino-1-butanollal. A kék jelölő a 33 °C, a zöld a 40 °C, a piros a 47 °C hőmérsékleten végzett mérések eredményeit mutatja. A zöld vonal a bemért CKS felének oldhatósági határa.

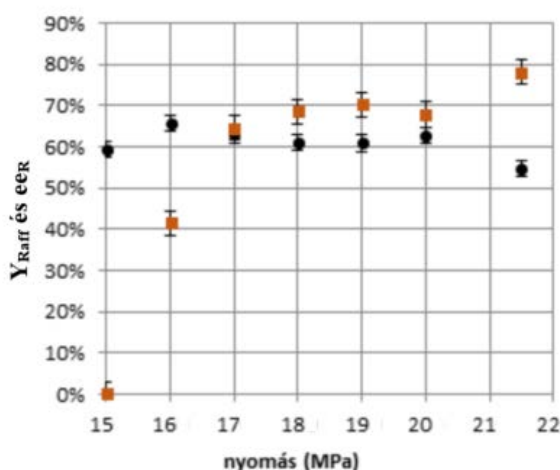
A raffinátum diasztereomertisztaság sűrűségfüggését a diasztereomer só valamint az enantiomerek oldhatósága együttesen határozzák meg. Statikus módszerrel végzett oldhatóságmérésekkel megállapítottuk, hogy a diasztereomer só oldhatósága a sűrűséggel kis mértékben folyamatosan növekszik, míg az enantiomerek oldhatóságának növekedése kb. 0,62 g/ml szén-dioxid sűrűségnél jelentősen megugrik, ezt a 4.12 ábrán zöld függőleges vonallal jelöltem. Ez alatt a határ alatt az enantiomerkeverék oldhatósága határozza meg a raffinátum enantiomertisztaságát. Efelett a sűrűség érték felett a sűrűség további növelésével a raffinátum diasztereomertisztasága csökken. Ekkor a diasztereomer só disszociációja lesz jelentős. A sűrűség (oldóképesség) növelésével tehát nő az oldhatóság, egyre több feloldott rezolválószer egyre több feloldott enantiomerrel képes szelektíven reagálni, így a reakciósebesség is nő. Ennek eredményeként beáll egy egyensúly a szén-dioxid fázisában a képződött diasztereomer só és az elreagálatlan enantiomerek között. Mivel a reakció a szén-dioxid fázisában megy végbe, amíg van fel nem oldott anyag, a konverzió nem teljes. A növekvő oldhatóság miatt az el nem reagált enantiomerkeverék jelentősebb mértékben extrahálható a diasztereomer só mellől, az elválasztás javul: oldhatósággal növekvő enantiomertisztaságot látunk a raffinátumban. Az enantiomerek oldhatósága hirtelen megnövekedése után azonban minden enantiomer oldatban van. Az *ee* nem nő tovább, hanem lassan csökkenni kezd. Ennek oka a diasztereomer só oldhatósággal lassan növekvő disszociációja a rezolválószerre és az enantiomerekre, így annak enantiomertisztasága oldhatóság növekedésével romlik a reaktor

kimosása során, raffinátum *ee* csökken. A nyomás növelésével párhuzamosan a fluid fázis sűrűsége és így oldóképessége nő, ami a *cisz*-krizantémsav rezolválása esetén nem kedvező, éppen ellenkezőleg, mint azt az ibuprofén rezolválásánál kimutattuk. [VI]

#### 4.1.2.3 A *cisz*-permetrinsav *in situ* rezolválása

A *cisz*-permetrinsav (CPS) *in situ* rezolválása BAB rezolválószerrel a CKS esetéhez hasonlóan sikeresnek bizonyult. A *cisz*-permetrinsav a CKS-hez hasonló szerkezetű, ám polárisabb vegyület, rezolválását klasszikus módszerekkel részletesen vizsgálták [94].

Az *in situ* reakciók ideje 2-3 óra volt, mivel az egyensúly már kb. egy óra után beáll. A CPS *in situ* rezolválhatóságának nyomásfüggését BAB alkalmazásával állandó, 45 °C hőmérsékleten 15-20 MPa nyomástartományban 1 MPa-onként, valamint 21,5 MPa nyomáson mértük ki. A 4.13 ábrán a raffinátum termelések és a hozzájuk tartozó enantiomertisztaság látszik.



4.13. ábra. CPS rezolválása BAB-lal, *in situ* sóképzési reakció nyomásfüggése 45 °C-on, raffinátum adatok. Narancs jelölő az enantiomertisztaság, a kék jelölő a termelés.

A vizsgált nyomástartományban a termelés értékek igen hasonlóak, legalacsonyabb értéket 21,5 MPa nyomáson érjük el, azonban a termelés csökkenésével általában megfigyelhető enantiomertisztaság növekedés is megjelenik: az *ee* 21,5 MPa nyomáson a legmagasabb. 17 MPa nyomás alatt az *ee* csökken, 15 MPa nyomáson nem látunk enantioszelektivitást (az extraktumban sem): a nyomás csökkenésével a rezolválószer szelektivitását veszti. A 15, 16 és 17 MPa nyomáson készült raffinátumok XRD diffraktogramját vizsgálva megállapítottuk, hogy 15 MPa nyomáson a felvétel jelentősen különbözött a nagyobb nyomáson készült minták diffraktogramjaitól. 15 MPa nyomáson a raffinátumban megbontása után a felszabadított sav

racém volt. A minta felvételében jelennek meg csúcsok mind a két diasztereomer sóból, vagyis a két diasztereomer keveréke válik ki, közel 1:1 arányban.

## 4.2 Enzimkatalizált kinetikus rezolválás szuperkritikus szén-dioxidban

Bizonyos enzimek és enzimkészítmények, elsősorban a lipázok, megőrzik aktivitásukat szuperkritikus szén-dioxid oldószerben is. Még a lipázok is érzékenyek azonban a nem optimális víztartalomra, vagy a nyomás hirtelen változására. Éppen ezért enzimkatalizált reakciót akkor érdemes szuperkritikus szén-dioxidban végezni, ha:

- lényegesen nagyobb a reakciósebesség,
- kiemelkedő szelektivitás érhető el,
- vagy a reakció és a termék - szubsztrát elválasztás összekapcsolása lehetséges és hatékony.

A harmadik terület különösen érdekes abból a szempontból, hogy fázisegyensúlyok, oldhatósági viszonyok ismerete mellett a megvalósításhoz alkalmas készülékek berendezések megtervezése és kialakítása is szükséges a sikeres elválasztáshoz. Éppen ezért, az enzimkatalizált reakció és a szuperkritikus oldószer alkalmazásán alapuló enzim – visszamaradó szubsztrát – termék elválasztással kapcsolatos eredményeket foglalom össze a következő fejezetben. Minden mintapélda esetén rendkívül szelektív és gyors volt az enzimkatalízis, a kihívást az elválasztási lépés reakcióhoz való kapcsolása jelentette.

### 4.2.1 Szubsztrát és termék extraktív elválasztása enzimkatalizált kinetikus rezolválás után (one pot)

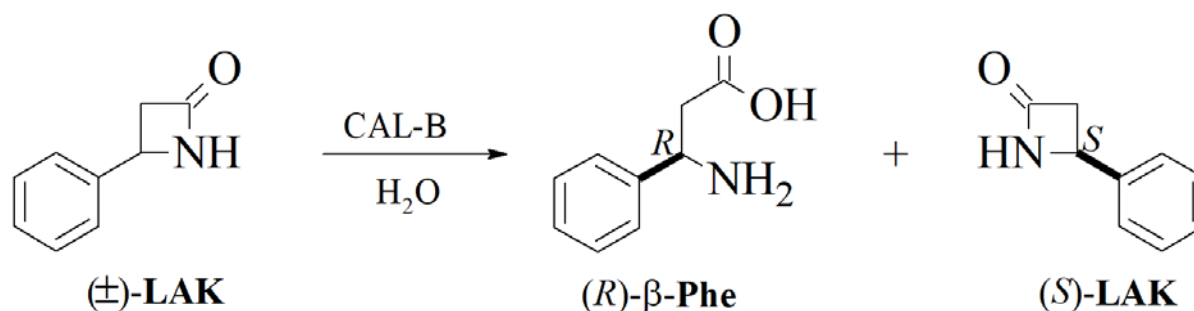
A rendszerben rejlő lehetőségeket a 4-fenilazetidin-2-on gyűrűnyitási reakciójának a példáján mutatom be. A  $\beta$ -laktám vegyületeket és  $\beta$ -aminosav származékait a vegyipar számos területén (peptid-, kombinatorikus-, heterociklusos-, alkaloid kémia) előszeretettel alkalmazzák. A  $\beta$ -laktám származékok a jól ismert penicillin és cefalosporin antibiotikumok alapvázai, de számos egyéb biológiailag fontos hatással is rendelkeznek. A baktériumok gyorsan kialakuló rezisztenciája, az erősebb antibiotikumok és a hatékonyabb  $\beta$ -laktamáz inhibitorok iránti igény újabb és újabb származékok előállítására sarkallja a kutatókat, amelyek alapját az enantiomertiszta intermedier és kiindulási laktám vegyületek adják. Az enantiomertiszta  $\beta$ -aminosavak emellett stabil, az  $\alpha$ -peptidekéhez hasonló harmadlagos szerkezetű  $\beta$ -peptidek előállításához szükségesek, amelyek azonban az  $\alpha$ -peptideknél nagyobb proteolitikus

stabilitással rendelkeznek. Az enantiomertiszta  $\beta$ -aminosavak előállítása az utóbbi két évtizedben intenzíven kutatott terület [95–97] a vegyületek egészségügyi jelentősége miatt.

A 4-fenilazetidin-2-on (LAK) (CAS szám: 5661-55-2) és származékainak enzimes rezolválását már vizsgálták hagyományos szerves oldószerekben. Li és munkatársai [98] aceton-víz elegyben N-hidroximetil- $\beta$ -laktám származékok kemo-enzimatis kettős rezolválását végezte *Burkholderia cepacia* lipáz jelenlétében. Nagy enantiomertisztaságú ( $ee > 99\%$ ) fluorozott illetve nem-fluorozott LAK-ot állítottak elő. Nagai és munkatársai [99] N-acil-oximetil- $\beta$ -laktám származékok szerves oldószerben végzett lipáz katalizált hidrolízisét és átészterezési reakcióját vizsgálták, a termékek kiváló enantiomertisztasággal keletkeztek. Két lépéses lipáz B típusú enzim jelenlétében végzett enantioszelektív hidrolízisen keresztül állítottak elő LAK-ot [100]. Forró és munkatársai [101] a LAK CALB katalizált enantioszelektív gyűrűnyitási reakciójával enantiomertiszta ( $ee > 99\%$ ) (*R*)- $\beta$ -fenilalanint-t állítottak elő. Ezenkívül további LAK származékok lipáz katalizált hidrolízisét végezték tetrahidrofuránban kiváló konverzióval ( $X > 49,9\%$ ) és 98 % feletti enantiomertisztasággal [102].

Elsőként mi valósítottuk meg a LAK enzimkatalizált kinetikus rezolválását szerves oldószermentes közegben,  $\beta$ -aminosav enantiomertiszta formában történő előállítását szuperkritikus szén-dioxidban, valamint a két enantiomertiszta termék szerves oldószermentes elválasztását egymástól és az enzimkészítménytől [103].

A CALB enzim a laktám gyűrű felnyitásával és víz addícióval képi a  $\beta$ -fenilalanint-t ( $\beta$ -Phe) (4.14. ábra).



4.14. ábra. A (±)-LAK CALB katalizált enantioszelektív gyűrűnyitási reakciója

A LAK-ot, a számított mennyiségű, fél mólekvalens vizet valamint az enzimkészítményt bemértük a 3. fejezetben bemutatott autoklávba, az autokláv bezárása után frissen desztillált szén-dioxiddal nyomás alá helyeztük, majd adott ideig mágneses keverővel kevertettük a rendszert. A reakciót mintavételezéssel követtük nyomon, és azt állapítottuk meg, hogy az

alkalmazott 1:1=LAK:CALB készítmény tömegarány valamint 9,44 mM kiindulási LAK koncentráció esetén 120 óra alatt teljes konverzióval<sup>‡</sup> (49,9%) és kiváló terméktisztasággal ( $ee_{LAK} > 99,8\%$ ,  $ee_{\beta-Phe} > 98\%$ ) lejátszódik a reakció. Annak érdekében, hogy a nyomás és a hőmérséklet hatását a vizsgálni tudjuk 22 órás reakcióidőt választottunk, amikor a konverzió 10-40% tartományba esik (4.15. ábra), a műveleti paramétereiktől függően.

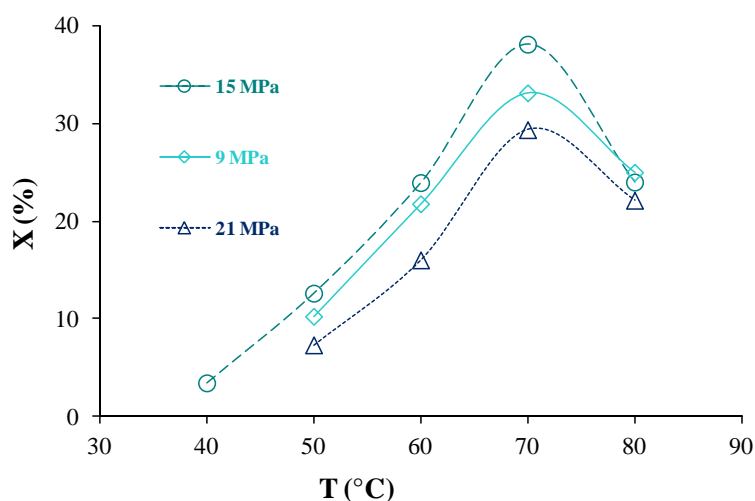
Nagynyomású fázisegyensúly-mérő cellában  $scCO_2$ -ban az opálosodási pontot mérve a LAK oldhatósága  $> 0,40$  mg/ml, míg az (*R*)- $\beta$ -Phe-é  $< 0,015$  mg/ml a vizsgált hőmérséklet és nyomás tartomány bármely pontjában. Mivel a két vegyület oldhatósága között több, mint egy nagyságrendi különbség van, ezért megfelelő módszerrel a szubsztrát és a termék elválaszthatók egymástól és az enzimtől, majd az oldószertől is. A reakció teljes lejátszódását követően, a reaktor nyomásmentesítése nélkül, a szakaszos üzemmódból a műveleti paraméterek változtatása nélkül folyamatos kevert tartályreaktor üzemmódba váltva a reaktorban oldott állapotban levő komponensek kimoshatóak. A LAK megfelelő oldhatóságának köszönhetően a szén-dioxid fázissal távozik a reaktorból, míg a reaktorban visszamarad az enzim és a  $\beta$ -aminosav. Ez utóbbi meleg vizes mosással könnyen leoldható az enzimmészítmény felületéről. Ha az enzimet az aminosav leoldása után megszáritottuk, akkor az eredeti aktivitása 65-70%-át tartotta meg, amennyiben a mosás után pufferoldattal is átmostuk a szárítás előtt, akkor az eredeti aktivitás 80-85%-át mértük az újrafelhasználáskor.

A nyomás és a hőmérséklet nem pusztán a reagensek oldhatóságát határozza meg szén-dioxidban, valamint a diffúzió sebességét és ezen keresztül a reagensek immobilizált enzimhez való transzportját befolyásolja, hanem az enzim aktivitását illetve szelektivitását is. A látszólagos reakciósebesség, amivel a rögzített idő mellett és állandó beméréssel végzett kísérleteknél a konverzió arányos, függ az enzimaktivitástól és az anyagátbocsátási folyamatoktól is, a jelen kísérleti berendezésben nem lehet meghatározni melyik a sebesség-meghatározó.

---

<sup>‡</sup> A konverziót itt az kinetikus rezolválásnál megszokott módon az átalakított alapvegyület/bemért racém hányadosként definiáltam. Ha az enzim teljesen enantioszelektív, azaz csak az egyik enantiomer átalakulását katalizálja, akkor a maximális konverzió ezzel a definícióval 50%.

Különböző nyomásokon (9-15-21 MPa) a hőmérsékleti optimum egyaránt 70 °C-on van, ami az alkalmazott CALB enzim általános optimális hőmérséklettartományának megfelelő érték, így az eredmény összhangban van a várakozással, a görbék lefutása is jellegzetes enzimaktivitás – hőmérséklet összefüggést mutat. A hőmérsékletfüggést két ellentétes hatás határozza meg: a reakciósebesség növekedése az Arrhenius-egyenletnek megfelelően a hőmérséklet növekedésével, továbbá a hőmérséklet emelése a diffúzió sebességét is növeli. Másrészt a hőmérséklet emelésével a fehérje térszerkezete módosul, a hődenaturáció jelentősége megnő [104].



4.15. ábra. A hőmérséklet hatása a 22 óra után mért konverzióra. Hozzáadott víztartalom 0,5 eq.

Azt az érdekes eredményt kaptuk a nyomás hatásának értékelésekor (4.15. ábra), hogy a nyomásnak is optima van a vizsgált tartományban: 15 MPa nyomáson minden hőmérsékleten nagyobb a látszólagos reakciósebesség, mint 21 MPa vagy 9 MPa nyomáson. Véleményem szerint ennek is legalább két ellentétes hatás az oka, mint a hőmérsékletfüggés esetén tapasztalható. Egyrészt a nyomás emelésével nő a komponensek oldhatósága. A méréseket annak érdekében, hogy a látszólagos reakciósebességet a mért érték minél jobban megközelítse úgy végeztük, hogy a LAK-ot feleslegben adagoltuk, telítési koncentrációnál annak maximum a fele oldódott fel a fluid oldószerben, míg a víz minden mérésben oldhatósági limit alatti mennyiségben volt jelen. Így a LAK növekvő oldatfázis-beli koncentrációja a nyomás növelésével pozitív hatást eredményez, növeli a reakciósebességet. A nyomás emelése azonban növeli a fluid fázis sűrűségét, viszkozitását és csökkenti a diffúziós együttható értékét. Például 70 °C hőmérsékleten 9-21 MPa között a sűrűség 3,2-szeresére, a viszkozitás 2,5-

szőrösére nő. A diffúziós együttható értéke jellemzően a nyomás, sűrűség, viszkozitás növekedésével csökken [48, 105]. 70 °C hőmérsékleten 9-ről 21 MPa-ra történő nyomásemelkedés hatására a Wilke–Chang formulát [106] alkalmazva a diffúziós együttható értéke monoton csökken, egészen az eredeti érték 42%-áig. A sűrűség viszkozitásnál nagyobb arányú emelkedése a nyomás emelésével a keveredés kismértékű javulását okozza (Re szám nő), viszont a diffúziós együttható csökkenése miatt a Sc szám csökken, ezért a fluidumoldali anyagátadási tényező szintén monoton csökken.

A tapasztalt hatások háttérében további, bár véleményem szerint valószínűleg a mérési tartományban kisebb jelentőségű változások is lehetnek. Az enzim aktivitására jelentős hatással van például a vízaktivitás az enzim környezetében. A fehérje szerkezeti, kötött víztartalma valamint az adszorbeált víztartalma a legfontosabb ebből a szempontból, azonban ezek mennyisége a víz adszorpció-deszorpció egyensúlya miatt változhat, hiszen az egyensúlyt a nyomás, a hőmérséklet és az el nem reagált víztartalom egyaránt befolyásolja.

#### ***4.2.2 A szubsztrát - termék elválasztás tervezése az észterezőszer lánc hosszának növelésével***

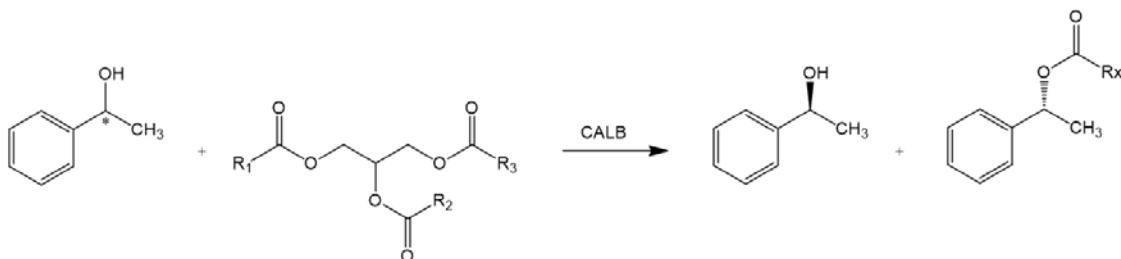
Az 1-feniletanol (PE) (CAS: 98-85-1) általánosan használt kinetikus rezolválási modellvegyület [107–111], kinetikus rezolválása jellemzően észterképzéssel történik, biokatalizátorként lipázokat használnak. Emellett az enantiomertiszta PE-t királis építőelemként, szintetikus intermediereként a finomkémia, a gyógyszer- és növényvédőszeripar területén hasznosítják [112–118]. Az optikailag tiszta (R)-1-PE- illatanyagként regisztrált és alkalmazott [119] vegyület, mivel enyhe virágillata van.

A lipáz-katalizált észterezési reakciók esetében acil donornak leggyakrabban vinil-acetátot alkalmaznak, mert a melléktermékként képződő vinil-alkohol oxo-enol tautomerizációval acetaldehiddé alakul, és így az alapvetően egyensúlyi reakció praktikusán irreverzibilisé válik [120]. Hosszabb szén-láncú vinil-észterekkel [121] is magas konverziójú és nagy enantioszelektivitású rezolválás valósítható meg. A vinil-csoporthoz kapcsolódó alkillánc szénatomszáma jelentősen befolyásolhatja a reakciósebességet. Optimálisnak a négy szénatomszám hosszúságú vinil-butirátot találták [122, 123]. Míg a vinil-észterek közül gyakran alkalmazott vinil-acetát jelentős környezetterhelést jelent nagyfokú illékonyága következtében, a hosszabb szén-láncú észterezőszerrel előnyt jelenthetnek környezetvédelmi szempontból, illetve a reakciót követő szubsztrát – termék elválasztást figyelembe véve [124].

Glicerín származékok is alkalmazhatók magas hozam és enantioszelektivitás elérése mellett [125].

A kutatások során egyes esetekben a kinetikus rezolválást követő szubsztrát-termék elválasztást is vizsgálták. Jellemzően a terméket oldószeres extrakcióval nyerték ki a reakcióelegyből, például dietil-éterrel vagy metanollal, illetve desztilláció vagy oszlopkromatográfia alkalmazásával választották el a szubsztrátot és a terméket egymástól [124–126]. Másik lehetőség az elválasztásra a nyomáscsökkentésen alapuló frakcionált szeparáció nagynyomású, szuperkritikus szén-dioxid közegben végzett rezolválást követően. Paiva és társai három szeparátort építettek a 15 MPa nyomáson és 45 °C hőmérsékleten működő oszlopreaktor mögé. A szeparátorok nyomása fokozatosan csökkent 13 MPa nyomásról 10,1 MPa-ra, míg a hőmérséklet 52,5 °C volt. A vinil-lauráttal végzett észterezés során már a harmadik elválasztási lépés végére az (*R*)-feniletillaurát közel teljes mennyiségét sikerült eltávolítaniuk a reakcióelegyből és az (*S*)-feniletanol 86,3 mol%-os tisztasággal tudták visszanyerni, azonban csak igen kis hozammal [123].

A vinil-észterek nem megújuló forrásból előállított vegyületek, mérgezőek és kisebb molekulatömeg esetén illékonyak is, ami igaz a keletkező aldehidekre is. Emellett az 1-feniletanol és a metilészter nagyon hasonló oldhatóságú, például mindkettő kiválóan oldódik szuperkritikus szén-dioxidban. Feltételeztem, hogy az alkohol és a termék észter elválaszthatóvá válik oldhatóság-különbség alapján, ha az észtercsoport móltömegét megnöveljük. Hosszú szénláncú észtereket tartalmazó megújuló alapanyagok többek között a növényi olajok. Célul tűztem ki ezért az 1-feniletanol, mint modellvegyület természetes növényi olajjal, mint észterdonorral és lipáz katalízissel végzett rezolválását és az enantiomertiszta termékek kapcsolt elválasztását szuperkritikus szén-dioxid segítségével. A rezolválási reakció sematikus ábrája a 4.16 ábrán látható.



4.16. ábra. Az 1-feniletanol trigliceridekkel való kinetikus rezolválása.



A reakció modell trigliceridekkel (triacetin, tributirin) és természetes trigliceridekkel is (mint a kukoricacsíra olaj) nagy enantioszelektivitású. A használt kukoricacsíra olajat szuperkritikus szén-dioxidos extrakcióval (45 MPa, 50 °C) nyertük ki a növényi alapanyagból és szabad zsírsav tartalma a teljes zsírsav tartalom <4%-a volt.

A reakció triacetinnel a leglassabb, aminek az oka az, hogy a triacetin – 1-feniletanol – szén-dioxid rendszer homogén fázisú, heterogén fázist csak az immobilizált enzimek készítmény jelent, míg a másik két esetben két egymás melletti fluid fázis alakul ki. Az alsó, trigliceridekben dús, szén-dioxiddal expandált folyadékfázisban található az immobilizált enzimek készítmény, így az enzim környezetében az észterezés koncentráció sokkal nagyobb, mint homogén fluid fázis esetén. A nyomástól és a hőmérséklettől függő mértékben a szubsztrát-koncentráció is nagyobb (lehet) kétfázisú rendszer esetén az enzim környezetében, mint homogén fázis esetén.

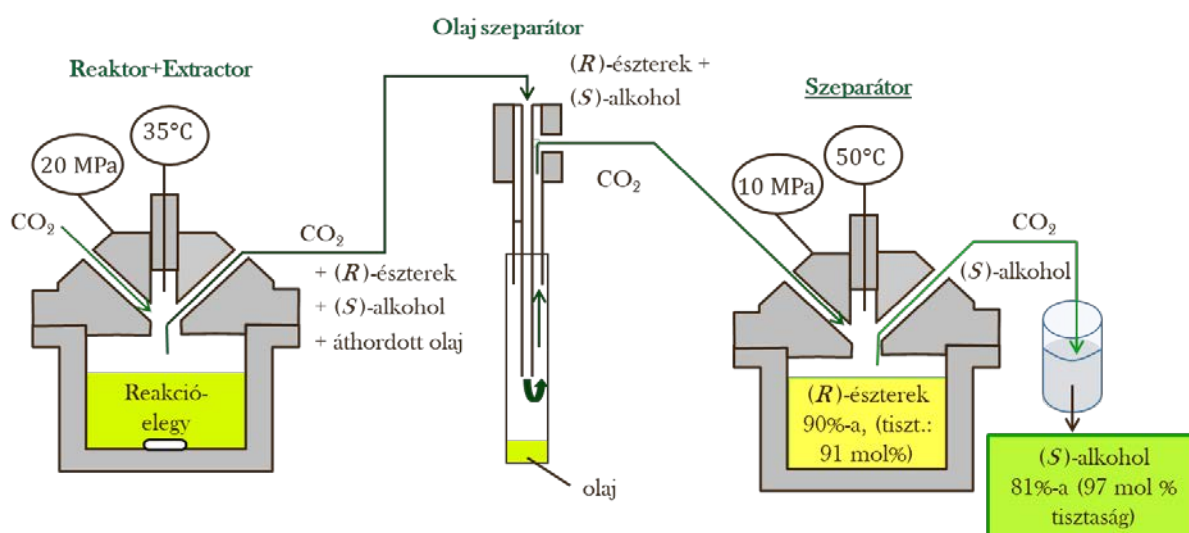
A 3.1 fejezetben ismertetett mérési módszerrel, oldhatóság méréssel meghatározott potenciálisan érdekes körülmények között [VII] megmértük kukoricacsíra-olaj – szén-dioxid – 1-feniletanol és az enzimek katalizált reakcióban keletkező főtermékek (oleát, linolát és palmitát) megoszlási hányados értékét (4.2. táblázat).

4.2. táblázat Az 1-feniletanol és jellemző zsírsavészterek megoszlási hányados értékei kukoricacsíra-olaj – szén-dioxid kétfázisú rendszerben.

megoszlási hányados felső/alsó fázis g/g				
	10 MPa, 50 °C		20 MPa, 35 °C	
<b>1-feniletanol</b>	$2,44 \cdot 10^{-02}$	$\pm 1,6 \cdot 10^{-03}$	$1,79 \cdot 10^{-01}$	$\pm 1,9 \cdot 10^{-02}$
<b>1-feniletil-palmitát</b>	$1,23 \cdot 10^{-04}$	$\pm 7,7 \cdot 10^{-06}$	$6,10 \cdot 10^{-02}$	$\pm 7,4 \cdot 10^{-03}$
<b>1-feniletil-oleát</b>	$8,03 \cdot 10^{-05}$	$\pm 5,3 \cdot 10^{-06}$	$5,13 \cdot 10^{-02}$	$\pm 6,8 \cdot 10^{-03}$
<b>1-feniletil-linolát</b>	$1,04 \cdot 10^{-04}$	$\pm 6,8 \cdot 10^{-06}$	$5,41 \cdot 10^{-02}$	$\pm 4,0 \cdot 10^{-03}$
megoszlási hányados felső/alsó fázis mol/mol				
	10 MPa, 50 °C		20 MPa, 35 °C	
<b>1-feniletanol</b>	$1,20 \cdot 10^{-03}$	$\pm 7,8 \cdot 10^{-05}$	$8,85 \cdot 10^{-03}$	$\pm 9,4 \cdot 10^{-04}$
<b>1-feniletil-palmitát</b>	$6,10 \cdot 10^{-06}$	$\pm 3,8 \cdot 10^{-07}$	$3,04 \cdot 10^{-03}$	$\pm 3,7 \cdot 10^{-04}$
<b>1-feniletil-oleát</b>	$4,00 \cdot 10^{-06}$	$\pm 2,6 \cdot 10^{-07}$	$2,55 \cdot 10^{-03}$	$\pm 3,4 \cdot 10^{-04}$
<b>1-feniletil-linolát</b>	$5,20 \cdot 10^{-06}$	$\pm 3,4 \cdot 10^{-07}$	$2,69 \cdot 10^{-03}$	$\pm 2,0 \cdot 10^{-04}$

Az eredmények egyrészt alátámasztják, hogy a két fluid fázist tartalmazó reakciórendszerben az 1-fenil-etanol (PE) az olajos, alsó fázisban dúsul, így pl. szén-dioxiddal folyamatosan bevihető illetve a reakciósebesség is kedvezőbb, mint homogén fázisban.

Másrészt a megoszlási hányados értékei minden komponens esetében jelentősen, de eltérő mértékben függenek a nyomás és hőmérséklet értékektől. Az alkohol/észterek megoszlási hányados aránya 10 MPa nyomás és 50 °C hőmérséklet esetén 2-300 közötti, míg 20 MPa nyomás és 35 °C mellett kb. három. Az észterek megoszlási hányados értékei közeliek mindkét beállítás esetén. Mindezek alapján megterveztem egy kombinált reaktor – elválasztási rendszert, megépítettük, majd bizonyítottuk a feladatra való alkalmasságát (4.17. ábra). A reakciót szuperkritikus szén-dioxidban végeztük 20 MPa nyomáson és 35 °C hőmérsékleten, de atmoszférikus körülmények között készített reakcióelegy feldolgozása is lehetséges. A reakció után az alkoholt (PE) és az észtereket 20 MPa nyomású szén-dioxiddal extraháltuk. A reaktor után beépített olajszeparátor a cseppáthordást minimalizálja, a reaktortérben maradóval megegyező összetételű folyadék válik le. 10 MPa nyomáson és 55 °C hőmérsékleten (első szeparátor) az észterek, majd atmoszférikus nyomáson minden szén-dioxidban oldott komponens leválik.



4.17. ábra. Optimalizált reaktor és kapcsolt elválasztó egységek feniletanol és zsírsavésztereinek elválasztására.

Az itt bemutatott elválasztás mind az alkohol, mind az észter frakció tisztasága és hozama szempontjából jelentősen meghaladja az irodalomban bemutatott korábbi elválasztásokat, amelyek közül közvetlen összehasonlítást Paiva és mtsi munkájával lehet tenni. [123]. További előnye a most bemutatott rendszernek, hogy nem négy, hanem két szeparátort használtunk csak, ami kisebb beruházási költség mellett egyszerűbb üzemeltetést és szabályozást is jelent esetleges alkalmazás esetén.

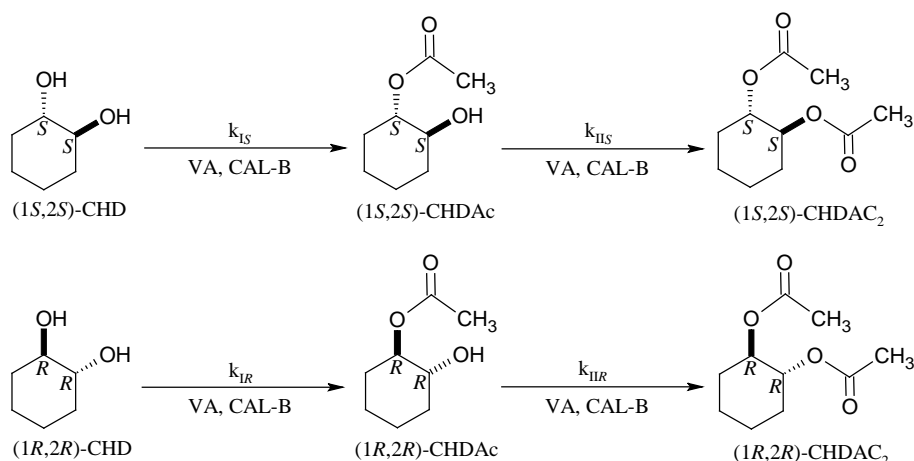
Figyelembe véve, hogy az enzimkatalizált kinetikus rezolválás atmoszférikus nyomáson is közel azonos sebességgel lejátszódik, véleményem szerint a fenti elválasztó művelet folyamatos reakcióelegy feldolgozásra kiválóan alkalmas. Például a kinetikus rezolválás oldószermentes körülmények között töltött oszlopban elvégezhető. A visszamaradó alkoholt és az észtereket is tartalmazó olaj fázist ellenáramban 20 MPa nyomáson és 35 °C-on szén-dioxiddal extrahálni lehet. A könnyű fázist a 4.17. ábrán is látható módon kétlépéses frakcionált nyomáscsökkentéssel (10 MPa, 50 °C és atmoszférikus nyomás) 1-feniletil-észter, 1-feniletanol és szén-dioxid áramokra lehet szétválasztani folyamatos üzemeltetési körülmények között.

#### 4.2.3 Folyamatos enzimkatalizált kinetikus rezolválás

Az enzimkatalizált kinetikus rezolválásokon belül eddig szakaszos reaktorok használatával elért eredményeket mutattam be. A *transz*-ciklohexán-1,2-diol (CHD) példáján azt szemléltetem, hogy milyen módon érdemes a szakaszos kísérletek eredményei alapján megtervezni és kialakítani egy folyamatos reaktor rendszert, valamint a kialakított berendezés és módszer alkalmazhatóságát az 1-feniletanol mintapéldáján is bemutatom. A folyamatos rendszerek előnye a nagyobb termelékenység, a stabilabb működés, könnyebb szabályozás.

Míg szakaszos üzemben hagyományos oldószerekben már tanulmányozták a *transz*-ciklohexán-1,2-diol lipázkatalizált kinetikus rezolválását [64–67, 127–133], addig a folyamatos kinetikus rezolválását korábban még egyáltalán nem vizsgálták.

A CHD acilezése során a vegyület két hidroxil-csoportjának köszönhetően mono- és diacetát termék keletkezhet. A reakciót megfelelő enantioszelektivitású enzimmal végezve enantiomertiszta termékek keletkezhetnek, a teljes konverzió elősegítése érdekében vinil-acetát észterezőszerrel dolgoztunk. Novozym 435 enzimmal katalizálva a vizsgált kétlépéses konszekutív acilezési reakció (4.18. ábra) során a  $k_{HS}$  reakciósebességi állandóval jellemzett második acilezési lépés elhanyagolható mértékben játszódik le (az alkalmazott analitikai módszereknek megfelelő jel/zaj arány mellett az (1*S*,2*S*)-észter jelenléte ugyan kimutatható, azonban  $ee > 99,9\%$ ).



4.18. ábra. A CHD kétlépéses CAL-B katalizált konszekutív acilezése, ahol  $k_{IS}$ ,  $k_{IR}$ ,  $k_{IIS}$  és  $k_{IIR}$  a feltételezett reakciósebességi együtthatók.

A CHD szilárd, a szén-dioxidban mérsékelten oldódó anyag (10 MPa nyomáson és 45 °C hőmérsékleten 0,08 m/m% az oldhatósága). A szakaszos kísérletek során részletesen vizsgáltuk a vinil-acetát acilezőszer mennyiségének hatását és Utczás Margita PhD értekezésében [134] bemutatta, hogy a reakciórendszer konszekutív, minden lépésében másodrendű kinetikájú egyensúlyi reakciót feltételezve matematikailag jól leírható abban a vinil-acetát tartományban, amikor a vinil-acetát koncentráció kisebb, mint a Michaelis állandó. Az (1R,2R) enantiomer esetén mindkét acilezési lépés nagy sebességgel játszódik le, az (1R,2R)-CHDAc közti termékből  $k_{IIR} > 0$  reakciósebességi állandóval képződik a diacetát. A 4.1. táblázat tartalmazza az egységnyi enzimekészítmény tömegre vonatkoztatott reakciósebességi együtthatókat 45 °C hőmérsékleten hexán illetve 10 MPa nyomású szén-dioxid oldószerekben.

4.3. táblázat. A CHD kétlépéses acilezésének reakciósebességi állandói 45 °C hőmérsékleten, másodrendű kinetikát feltételezve.

	$P$	$k_{IS}$	$k_{IR}$	$E = \frac{k_{IS}}{k_{IR}}$	$k_{IIS}$	$k_{IIR}$
Oldószer	MPa	$\frac{1}{M \cdot \min \cdot g}$	$\frac{1}{M \cdot \min \cdot g}$	-	$\frac{1}{M \cdot \min \cdot g}$	$\frac{1}{M \cdot \min \cdot g}$
scCO <sub>2</sub>	10	0,35	0,58	0,51	~ 0	0,66
hexán	0,1	0,30	0,27	1,11	~ 0	0,23

A reakciók gyorsabbak  $\text{scCO}_2$ -ban, mint hexánban, aminek az oka az enzim felületére történő gyorsabb diffúzió lehet. Érdekes megfigyelni, hogy hexán oldószerben, és az irodalom szerint más szerves oldószerekben is [133], az első acilezési lépés nem enantioszelektív, szuperkritikus szén-dioxidban kismértékű enantioszelektivitást mutat. Az *R*-enantiomer esetén az első és a második acilezési lépés sebességi együtthatója gyakorlatilag megegyezik, mind hexán mind szén-dioxid oldószerben.

A szakaszos reaktorral nyert reakciókinetikai eredmények alapján megterveztem egy folyamatos kialakítású berendezést, amelyben az enzimmészítménnyel töltött oszlop állandósult állapotban működik.<sup>VIII</sup> A tervezés során az alábbi rendkívül egyszerűsítő feltételezésekkel éltem, azonban ezek elfogadhatóak, mert a cél egy olyan berendezés kialakítása volt, amely megfelelő működési tartomány biztosítására és további kísérletes optimalizálásra alkalmas:

- A reaktorban a vinil-acetát felesleg jelentős, ezért a másodrendű reakciók helyett elsőrendű reakciókinetikával közelíthető mindkét acilezési lépés.
- Mindhárom acilezési lépés reakciósebességi együtthatója azonos, és kiszámítható a szakaszos mérésnél meghatározott maximális reakciósebességből (0,08 mM/min) számított aktivitásból értékből (0,142  $\mu\text{mol}/\text{mg}$  enzimmészítmény/min), amely a szakaszos reaktorban a reakció kezdetekor és a folyamatos reaktor belépési pontján megegyezik.
- A töltött oszlop ideális csőreaktorként leírható.
- Az enzimmészítmény porozitása 0,42 és halomsűrűsége 0,39 g/ml (független mérésekből származó adatok).
- A reaktorba CHD-re nézve telített oldat lép be (0,8 m/m%)

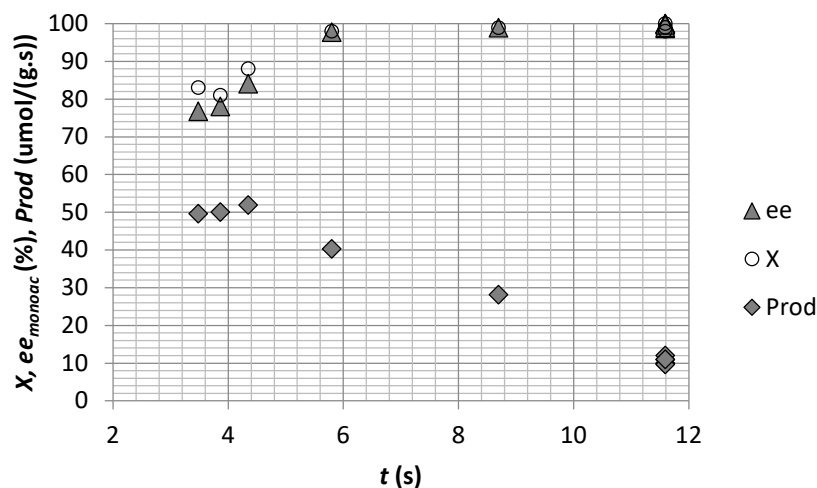
A 99% diacetát hozam eléréséhez 9,6 s átlagos tartózkodási idő szükséges a számítások alapján, amely 99,9% diol konverzióval és 98,4% monoacetát enantiomertisztasággal párosul. Amennyiben >99% monoacetát enantiomertisztaságot kívánunk elérni, a szükséges átlagos tartózkodási idő a becslésem szerint 10,5 s. 99% diol konverzió becsült átlagos tartózkodási ideje 5,6 s.

A folyamatos reaktorrendszert megépítettük a 3.13. sematikus ábra szerinti kialakításban rozsdamentes nyomásálló csövek és szerelvények felhasználásával. Az extraktor oszlop 1/2", a reaktor oszlop 1/4", míg a vezetékek 1/16" külső átmérőjű csövek, a falvastagságokat a

minimum 30 MPa nyomástűrés alapján választottam meg. Az elemek térfogatát a hossz beállításával szabtuk meg. Reaktortestnek praktikus okok miatt egy kb. 0,3 ml hasznos térfogatú, az extraktor oszlop kb. 15 ml hasznos térfogatú. Az extraktor oszlopban a széndioxidnak elegendő tartózkodási idővel kell rendelkeznie ahhoz, hogy telítetté váljon a szubsztrátra nézve. A két reaktáns összekeverését egyedi kialakítású statikus keverővel valósítottuk meg.

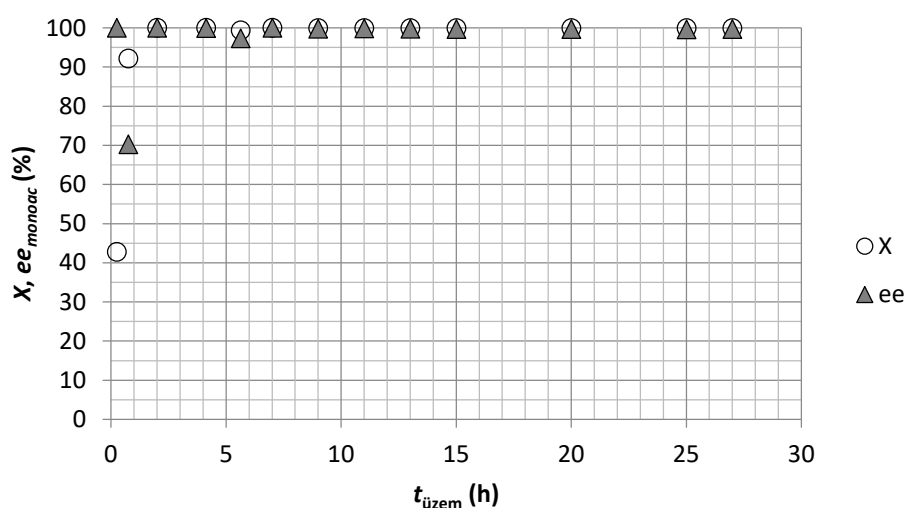
A legjobban a konverzió és a monoacetát termék enantiomertisztasága jellemzi a reakciók lejátszódását, az optimum meghatározásához azonban a produktivitás a legjellemzőbb.

A produktivitást csak a hasznos termékekre definiáltuk ((*S,S*)-monoacetát és (*R,R*)-diacetát), azaz a produktivitás az időegység alatt egységnyi tömegű enzimkészítmény által előállított (*S,S*)-monoacetát és (*R,R*)-diacetát mennyiség molokban. Így ez nem az enzim aktivitását, hanem a hasznosságát jellemzi, ezért azonos mértékegység ellenére nem azonos a turn over frequency (TOF) értékével. A 4.19 ábrán a  $t_{res}$  hatása látható a CHDAc enantiomertisztaságára, amely a folyamatos rendszer esetében is a legjellemzőbb mutató a reakció lefutására és a produktivitásra nézve. 8,7 s-os átlagos tartózkodási idő mellett érték el a kitűzött 99% konverziós célt, bár az 5,8 s-nál mért 98% is mérési hibán belül megegyezik ezzel. Elmondható, hogy a jelentős egyszerűsítéseket tartalmazó számítás elegendően pontos volt egy alkalmas folyamatos berendezés kialakításához a szakaszos mérések eredményei alapján.



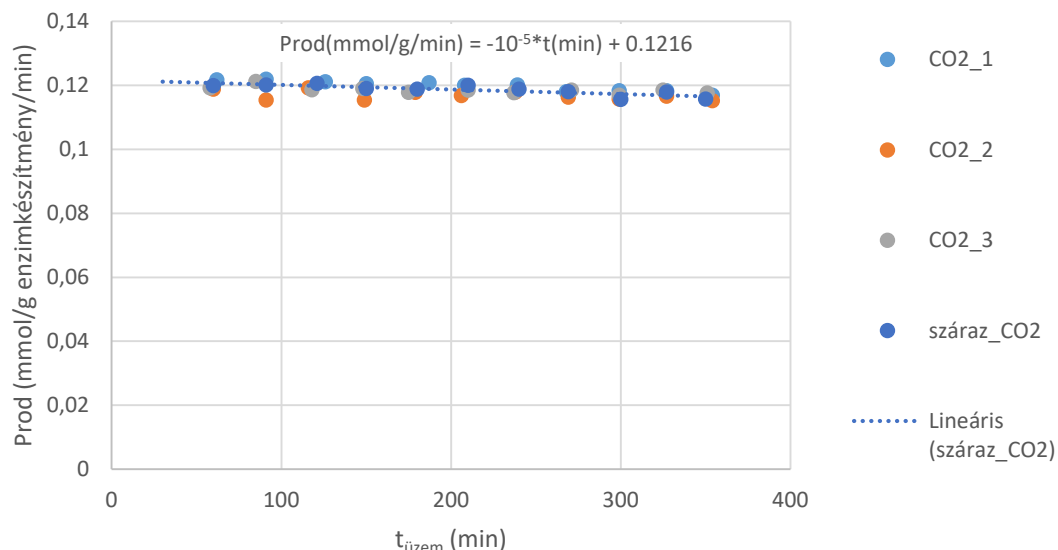
4.19. ábra. Az átlagos tartózkodási idő hatása a konverzióra, monoacetát termék enantiomertisztaságára és a produktivitásra állandósult állapotban transz-1,2-ciklohexándiol Novozym 435 katalizált folyamatos kinetikus rezolválása esetén.

A folyamatos kialakítás akkor előnyös, ha hosszú időn keresztül állandó termékminőséggel lehet üzemeltetni. A 4.20 ábrán egy 24 órás mérés eredményei láthatóak 11,6 s átlagos tartózkodási idő mellett 10 MPa nyomáson és 45 °C-on. A terméktisztaság és a konverzió állandó és kiváló volt. Meg kell azonban jegyezni, hogy a 4.19 és a 4.20 ábra összevetésével látszik, hogy választott átlagos tartózkodási idő mellett a reaktor oszlopban elhelyezett enzimmészítmény egy része nem volt aktív, mert a szubsztrát már átalakult, mire az oszlop végére eljutott az áram. Ez a megoldás elősegíti a maximális tisztaság hosszú időn keresztüli fenntartását, azonban nem maximális produktivitás mellett dolgoztunk. Úgy is fogalmazhatok, hogy a kialakított rendszerben volt még tartalék katalitikus aktivitás, ezért számottevő mértékű aktivitás csökkenés kellett volna ahhoz, hogy a terméktisztaság kimutathatóan leromoljon.



4.20. ábra. Az üzemidő hatása a konverzióra és a monoacetát termék enantiomertisztaságára *transz*-1,2-ciklohexándiol Novozyme 435 enzimmészítménnyel katalizált folyamatos kinetikus rezolválása esetén.

Hasonló folyamatos reaktorrendszert állítottunk össze és alkalmaztunk különböző módon immobilizált lipáz enzimmészítmények szén-dioxidban jellemző aktivitásának és aktivitás csökkenésének vizsgálatára is. Az enzimmészítményeket Poppe László professzor csoportjától kaptuk tesztelésre, referenciaként Novozyme 435-öt használtunk. Mintapéldaként Novozym 435 enzimmészítménnyel, glicerín tributirát észterezőszerrel PE (1-feniletanol) rezolválásakor kapott eredmények közül mutatok be néhányat a 4.21. ábrán. Szeretném hangsúlyozni, hogy a kísérleti beállítás tervezésekor figyeltünk arra, hogy ne érjünk el teljes konverziót, ami amúgy könnyen és kiemelkedő enantioszelektivitás mellett elérhető az PE tesztrendszer esetében.



4.21. ábra. Folyamatos rendszerben az enzimaktivitás változásának mérése Novozym 435 esetén 1-feniletanol tributirin átészterezésével történő rezolválásának mintapéldáján. 20 MPa nyomás, 60 °C hőmérséklet.

A számított produktivitás (aktivitás) veszteség 0,5% óránként 20 MPa nyomáson és 60 °C hőmérsékleten. Természetesen a pontos meghatározáshoz hosszabb idejű mérésekre lenne szükség, a lineáris modell sem szükségszerűen jó, de könnyen alkalmazható és a célnak megfelel. Az ábrán megfigyelhető, hogy az egyszer desztillált szén-dioxidot illetve a szárítószerezrel szárított szén-dioxidot, mint oldószert alkalmazó mérések egy egyenesre esnek. Az aktivitás veszteség oka nem a víz extrakciója az enzimkészítmény felületéről, hiszen az nagyobb mértékű lenne a száraz CO<sub>2</sub> esetében. A Novozym 435 gyártó által megadott [135] hőmérséklet-optimuma (30-60 °C) és pH optimuma (5-9) figyelembevételével az aktivitásvesztés csekélynek is tekinthető, hiszen 20 MPa nyomáson a szén-dioxiddal érintkező nem pufferelt vizes fázis pH-ja 2,5 alatti, és a megadott hőmérséklettartomány maximumán dolgoztunk. Ezzel szemben számos tudományos cikk a Novozym 435-öt magasabb hőmérsékleten és eltérő pH-n is sikeresen alkalmazta, mint ahogy mi is. Az irodalmi adatok alapján nem lehetetlen, hogy az általunk tapasztalt mértékű aktivitásvesztést még nem tartják számottevőnek a kutatók [136], illetve a jellemző mérési körülmények között nem is kimutatható. Az is ismert, hogy egyes oldószerek (pl. etanol [137], biodízel [138]) károsítják a polimetilmetakrilát gyöngyöket (duzzadás, töredezés, oldódás), amelyekre az enzimet adszorbeáltatták és ilyen módon is aktivitás veszteséget okoznak. Az aktivitás megőrzését jellemzően szakaszos mérések során való újrafelhasználással tesztelik [139–141].



Elérhető azonban az irodalomban néhány hosszú folyamatos mérés eredménye is [138, 142], azonban ezeknél hasonlóan a saját 4.20. ábrán bemutatott mérésünkhöz (és ellentétben 4.21. ábrán bemutatott kísérletekkel), nem enzimaktivitási limitben végezték a kísérleteket, amivel túlbecslik az enzimmészítmény stabilitását.

Szintén elképzelhető, hogy a reakcióban (kis mennyiségben) keletkező glicerín illetve monozsírsav-észterei az enzimmészítmény felületére lerakódhatnak, adszorbeálódhatnak, ami anyagátbocsátási ellenállás növekedéshez vezethet. A mono- és digliceridek, valamint a glicerín lerakódásának lehetőségével elsősorban a biodízel kutatásokkal foglalkozó csoportok számoltak be. A szuperkritikus oldószerek, elsősorban a metanol előszeretettel alkalmazott oldószer biodízel előállítást célzó kutatások során [143–147].

### 4.3 Szuperkritikus szén-dioxid alkalmazása diffúzió kontrollált feladatok megoldásában

A szub- és szuperkritikus fluidumok egyik legfontosabb előnye, hogy a diffúzió ezekben az oldószerekben sokkal gyorsabb, mint folyadékokban. Az előző fejezetben (enzimkatalízis) már többször kiemelttem, hogy a tapasztalt hatások, illetve atmoszférikus körülmények között jellemzőnél nagyobb reakciósebesség oka a diffúziós gát csökkenése lehetett. Azonban léteznek olyan feladatok, amelyek esetén a diffúziós sebesség az egyedüli meghatározó (természetesen a termodinamikailag stabil végállapot mellett). Ezek közös jellemzője, hogy a folyamat számára meghatározó térrészben semmilyen műszaki megoldással sem lehet megfelelő keveredést elérni. Ilyen esetekben a diffúziós sebesség növelése a megvalósíthatóvá válást jelenti. Az alábbiakban néhány speciális alkalmazást mutatok be, amely ezt a tulajdonságot használja fel. Ezen speciális alkalmazások:

- a szén nanocsövek töltése, amikor a szén nanocsövek belseje a nem keverhető üreg,
- aerogélek szárítása, azaz a pórusokat kitöltő folyadék extrakciója és lecserélése gázra a pórusszerkezet károsodása nélkül, ahol maguk a pórusok a nem keverhető térrészek,
- polimerek impregnálása, ezen belül is néhány mintapélda színezésre, amikor a polimer fázis maga az, amit diffúzióval járhat csak át az anyag.

#### 4.3.1 Szén nanocsövek töltése

A szén nanocsövekbe a kisméretű apoláris üregük miatt nehéz molekulákat belejuttatni, bár a kapilláriserők a segítségünkre lehetnek. Mivel ez a tér eredendően nem keverhető, a diffúzió lesz a meghatározó a folyamatban. A kutatók számos különböző módszert használnak. A gőzfázisú töltés csak olyan célkomponensek esetén alkalmas, amelyek bomlás nélkül elpárologtathatóak (pl. szublimálhatóak). A folyadékfázisú töltés előnye, hogy célkomponens feloldására alkalmas oldószer esetén a SWNT (single wall nanotube, egyfalú nanocső) környezetében viszonylag nagy oldott anyag koncentrációt lehet elérni nem túl magas hőmérsékleten, azonban a diffúziós sebesség kicsi, hiszen a diffúziós együttható értéke 3-4 nagyságrenddel kisebb, mint gőzfázisban. illetve a folyadéknak még a nanocső belsejébe is be kell jutnia, majd el kell távoznia onnan. Mint ahogy a legtöbb szempontból a szuperkritikus oldószerek a gáz és a folyadék halmazállapot tulajdonságai között állnak, így ezek előnyeit, és hátrányait is ötvözik. Különleges előnye a szén-dioxidnak azonban viszonylag kis átmérőjű

nanorendszerek esetén, hogy a molekula kicsi kritikus átmérője (0,29 nm) lehetővé teszi a nanocsövek közel 100%-os megtöltését, mert a vendég molekula és a nanocső belső fala között kisebb távolság is elegendő az oldószer eltávozásához, mint más oldószerek esetén és így 1,25 nm-nél kissé nagyobb átmérőjű szén nanocsövek fullerénnel való megtöltése lehetséges [148].

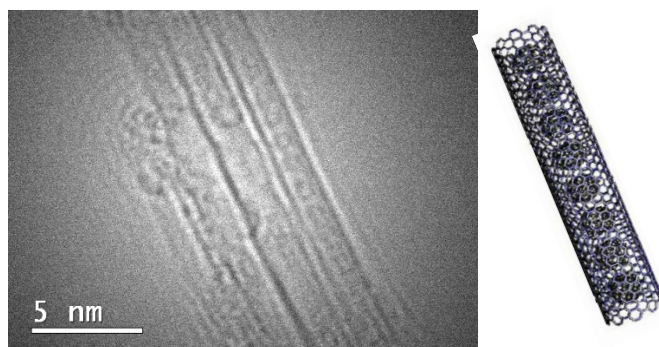
Kamarás Katalin (MTA Wigner FK SZFI) kutatócsoportjával együttműködésben alkalmas módszert dolgoztunk ki arra, hogy különböző anyagokat (pl. fulleren, koronén, fullerénhez kötött lumineszcens Eu(III) komplex) a nanocsövek belsejébe juttassunk. A módszer érdekessége, hogy ezen anyagok egyike sem oldódik kimutatható mértékben szuperkritikus szén-dioxidban. A szén nanocsövek töltése a BME-n míg a termékek vizsgálata az MTA-n illetve további együttműködő partnereknél történt. A munka során  $1,4 \pm 0,2$  nm átmérőjű egyfalú szén nanocsövekkel dolgoztunk (SWNTs), amelyeket a mérések előtt közvetlenül nyitottunk fel hőkezeléssel.

A szén nanocsövek töltése esetén az oldott anyagok szén-dioxidban való diffúziója a fontos, mert feltételezhetjük, hogy a nanocsövek üregét kitölti a szén-dioxid, hiszen sokkal kisebb az átmérője, mint a nanocsőnek, azonban ha a nanocső fala nem sérült, akkor feltételezhetően a szén-dioxid számára sem átjárható. A szén nanocsövek jelentős mennyiségű, azonos tömegű aktív szénhez viszonyítva is többszörös mennyiségű szén-dioxid adszorpciójára is képesek, amelynek jelentős irodalma és számos potenciális alkalmazása van [149].

Ahhoz, hogy a diffúzió elősegítse a célmolekulák bejutását és előrehaladását a SWNTs üregében a molekulának rendelkeznie kell legalább minimális oldhatósággal, azonban célszerű, ha a solvatáció nem olyan mértékű, ami jelentősen megnöveli a molekula hidrodinamikai sugarát. Előnyös, ha a folytonos fázis jól kevert. Az előbbit elősegíti a nyomás növelése általános esetben, az utóbbit az intenzív keverés vagy áramoltatás. Mivel az SWNTs-be való bekerülés első lépése a külső felületen való adszorpció lehet, azt feltételeztem, hogy hosszabb idő szükséges magához a megtöltési folyamathoz (10 nap az irodalmi adatok alapján [148]), ezért szakaszos, autoklávban történő töltési módszer kidolgozása tűnt célszerűnek. Khlobystov és munkatársai a fullerén szén nanocsőbe való töltését 30-50 °C hőmérséklettartományban vizsgálták, valamint ismétlődő nyomáscsökkentést és emelést is alkalmaztak 50 °C-on (10-15 MPa között). A cikk azonban pontos mérési módszer leírást nem tartalmaz. A fentebb leírt okok alapján 10-12-15-16 MPa nyomáson és 50-55 °C hőmérsékleten, tiszta szén-dioxidban és etanol segédoldószer alkalmazásával is vizsgáltuk a fullerénnel való töltést. Annak érdekében, hogy a finom porszerű szilárd anyag a nyomáscsökkentés során ne távozzon a reaktorból,

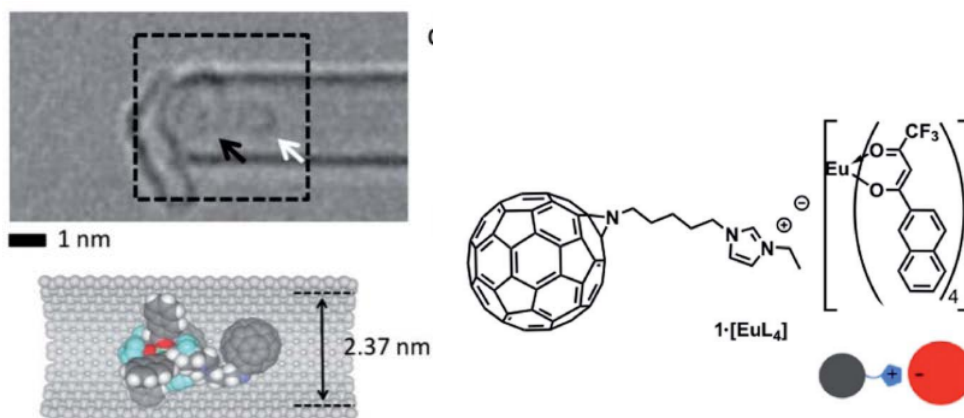
nyomásmentesítés előtt lehűtöttük a reaktort a kritikus hőmérséklet alá, így a szilárd fázis az alsó, folyadék fázisban csapdázódott és kvantitatív mennyiségben kinyerhető volt.

Az etanol alkalmazása nem segítette elő a nanocsövek töltését, bár valószínűleg a fullerén oldhatóságát megnövelte. Így arra a következtetésre jutottunk, hogy nem a fluid fázisbeli oldhatóság a meghatározó. A vizsgált nyomás és hőmérséklettartományban lényegi különbséget nem tapasztaltunk, ezért praktikus okok miatt az 55 °C 15 MPa hőmérséklet és nyomás értékeket választottuk. Fullerén esetén 72-96 óra alatt sikeres töltést értünk el (4.22. ábra)<sup>IX</sup>, így az irodalminál gyorsabb és egyszerűbb módszert dolgoztunk ki.

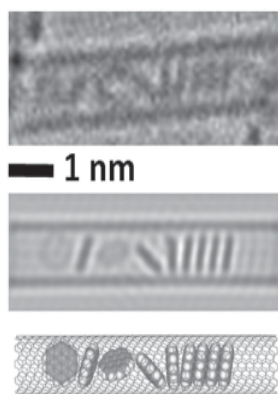


4.22. ábra. 55 °C, 15 MPa CO<sub>2</sub>-ben fullerénnel töltött szén nanocső transzmissziós elektronmikroszkópos felvétele és szerkezeti ábrája (jobbra). Jól látható a „borsó” szerkezet.

A fullerén alkalmasnak bizonyult polárisabb vegyület affinitás növelőnek is, így elsőként valósítottuk meg egy fullerénhez kapcsolt lumineszcens Eu(III)-komplex [X] (55 °C, 14,5 MPa, 110 óra, 4.23 ábra) bejuttatását a SWNTs-ba. A komplex kialakítása során figyelembe vettük, hogy a fluor-tartalmú csoportokkal a szén-dioxid kölcsönhatásba lép, ezért arra számítottunk, hogy a szükségszerű molekulatömeg és polaritás növekedés szén-dioxidban való oldhatóság csökkentő hatását (a fullerénhez képest) a fluorozott csoportok némiképpen kompenzálják, valamint a molekula térszerkezete alapján a töltéssel rendelkező molekularészt az apoláris csoportok körbeveszik. A sikeres töltéshez azonban nagyobb (2,8 nm) átmérőjű szén nanocső alkalmas, mert a komplex kritikus átmérője számottevően nagyobb, mint a fulleréné önmagában. Továbbá elsőként valósítottuk meg egy policiklusos aromás szén-hidrogén, a koronén<sup>XI</sup> rendezett szerkezetben való elhelyezését a szén nanocső belsejében alacsony hőmérsékleten (50 °C, 15MPa, 90-96 óra, 4.24 ábra).



4.23. ábra. 55 °C, 14,5 MPa CO<sub>2</sub>-ben fullerénhez kapcsolt Eu(III)-komplexxel töltött szén nanocső transzmissziós elektronmikroszkópos felvétele (balra), a szerkezeti ábra (alul és jobbra).



4.24. ábra. 50 °C, 15 MPa CO<sub>2</sub>-ben koronénnel töltött szén nanocső transzmissziós elektronmikroszkópos felvétele (legfelül), a szimulált TEM felvétel (középen), a szerkezeti ábra (alul)

### 4.3.2 Aerogélek

Az aerogélek, amelyeket a köznyelvi magyarázat szilárd füstnek is hív, a legkisebb sűrűségű szilárd anyagok, amelyek ipari alkalmazásra való előállítása is reális. A aerogélek fejlesztésével és előállításával kapcsolatos kutatások töretlenül aktívak ma is, a számos elérhető aerogélt tartalmazó piaci termék ellenére [150]. Ennek az oka véleményem szerint az, hogy az aerogélek rendkívül változatosak, nagy fajlagos felület, valamint a mechanikai stabilitás és a jó hőszigetelő képesség számos újabb és újabb feladat megoldásában teszik ígéretes jelöltté az aerogéleket. Aerogélek változatos alapanyagokból előállíthatóak. Legelterjedtebben a szilika aerogéleket használják (épület/csővezeték/ruházat-hőszigetelés, gyógyszer- és kozmetikum-

beviteli rendszerek, bio- vagy fémkatalizátor hordozó, gázok adszorpciója, Cherenkov-detektor, űrkutatás, festékipar), azonban a szén aerogéleknek is számos alkalmazása van (katalizátor hordozó, folyadék/gáz adszorbens – különösen energiatárolási alkalmazások esetén, (bio)szenzorika). Manapság sok kutatócsoport foglalkozik bio-aerogélek előállításával, amelyek megújuló és biológiailag könnyen lebomló anyagúak.

Bármilyen aerogélről van is szó azonban, az előállítás egyik kritikus lépése a polikondenzáció, majd az azt követő oldószercsere után a pórusokat kitöltő oldószer lecserélése levegőre úgy, hogy a folyamat közben sosem keletkezik fázishatár-felület a pórusok belsejében. A tématerületen végzett munkánk elsősorban László Krisztina professzor (BME) aerogél kutatásaihoz kapcsolódik, ezért döntő többségben rezorcinol-formaldehid aerogéleket vizsgáltunk, azonban szilika aerogéleket is állítottunk elő.

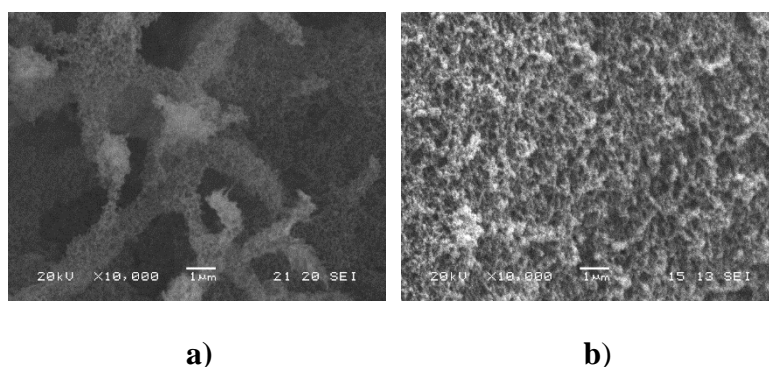
A szárítás, azaz a pórusokat kitöltő folyadék kicserélése gázra, történhet atmoszférikusán az oldószer elpárologtatásával, amikor a pórusszerkezet összeesik és tömör szilárd fázist kapunk, liofilizálással, ami makropórusos szerkezetet eredményez, illetve szuperkritikus extrakcióval. Alapvetően három szuperkritikus extrakciós eljárás létezik:

1. Magát a pórusokat kitöltő oldószert hevíteni nyomás alatt a kritikus pontja fölé, majd ezt kicserélni nyomás alatt levegőre, ezután csökkenteni a nyomást. Ez a módszer a jellemző oldószerek (víz, etanol, metanol, aceton) magas kritikus hőmérséklete miatt általában nem célszerű.
2. A pórusokban levő a vizet teljesen lecserélni szerves oldószerre, majd a szerves oldószert nyomás alatt folyadék halmazállapotú szén-dioxidra. Amikor már szinte csak folyadék szén-dioxid tölti ki a pórusokat, akkor felmelegíteni (nyomás alatt) a szén-dioxid kritikus pontja fölé a rendszert, majd ezen a hőmérsékleten lecsökkenteni a nyomást.
3. A víz szerves oldószerre történő cseréje után a szén-dioxid kritikus pontjánál magasabb hőmérsékleten szuperkritikus szén-dioxidos extrakcióval elvégezni az oldószercserét, majd állandó hőmérsékleten a nyomáscsökkentést.

Amikor a feladattal elkezdtem foglalkozni, a 2. módszer volt az elterjedt [151, 152]. A kísérleteket különböző saját tervezésű és kialakítású átfolyós berendezésben végeztük (3. fejezet), amelyek közül a végső kialakítást a 3.4. ábrán mutatom be. A folyadék (2) és végig szuperkritikus (3) módszerek összehasonlítását olyan rezorcinol-formaldehid géleken végeztük

el, amelyeknél a vizet acetonnal cseréltük le a szuperkritikus szárítás előtt a pórusokban, azonban az eredmények más szén-dioxiddal korlátlanul elegyedő oldószerek esetén is igazak.

A vizsgálataink alapján, amennyiben az extrakciós körülményeket kellően gondosan választottuk meg (elegykritikus nyomásnál nagyobb nyomás adott hőmérsékleten) és a szárítást addig végeztük, amíg acetonnal már nem volt leválasztható a szén-dioxid fázisból atmoszférikus nyomáson sem, akkor a nyomás, hőmérséklet és idő már csak kismértékben befolyásolta a kialakuló gél szerkezetét. Ellenben a végig szuperkritikus extrakcióval illetve a folyadékfázisú szén-dioxiddal való oldószercserét követő hőmérsékletemelést utáni nyomásmentesítéssel szárított gélek között jelentős volt a különbség (4.25. ábra, 4.4. táblázat)[XII].



*4.25. ábra. SEM felvételek a) folyadék és b) végig szuperkritikus szén-dioxiddal szárított polimergélek esetén.*

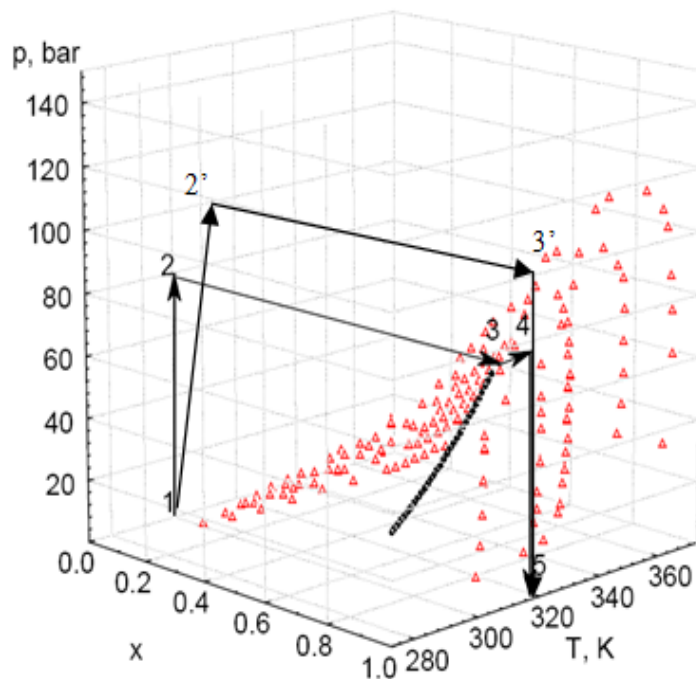
A folyadék szén-dioxidos mérések esetén a gélek átmérője 40%-kal zsugorodott, míg a végig szuperkritikus szárítás esetén vizuálisan nem volt megfigyelhető zsugorodás. A polikondenzáció során kialakuló gömb alakú alapvető gél szerkezet mindkét szárítási mód esetén megfigyelhető maradt a pásztázó elektronmikroszkópos felvételeken (4.25. ábra), azonban a makroméretű szerkezet szempontjából a végig szuperkritikus szárítás lazább szerkezetet eredményezett.

4.4. táblázat. Az aerogélek jellemző porozitása ( $N_2$  adszorpció és SAXS – kisszögű röntgenszórás mérések).  $S_{BET}$ : látszólagos fajlagos felület (BET),  $S_X$ : fajlagos felület SAXS-szal meghatározva,  $V_{TOT}$ : teljes pórustérfogat  $p/p_0 \rightarrow 1$ -nél,  $V_{0.94}$ : pórustérfogat  $p/p_0 = 0.94$ -nél,  $W_0$ : mikropórusok térfogata,  $V_{meso} = V_{0.94} - W_0$ ,  $V_{macro} = V_{TOT} - V_{0.94}$

oldószercseré	$S_{BET}$ m <sup>2</sup> /g	$S_X$ m <sup>2</sup> /g	$V_{TOT}$ cm <sup>3</sup> /g	$V_{0.94}$ cm <sup>3</sup> /g	$W_0$ cm <sup>3</sup> /g	$V_{meso}$ cm <sup>3</sup> /g	$V_{macro}$ cm <sup>3</sup> /g
folyadék	270	71	1.00	0.47	0.01	0.46	0.53
szuperkritikus	607	280	1.97	0.87	0.19	0.68	1.10

Annak érdekében, hogy elkerüljük a gél szerkezet károsodását, a gél zsugorodását, biztosítani kell, hogy fázishatárfelület ne alakuljon ki a pórusok belsejében, mert a felületi feszültség így a pórusok összeomlását okozza. A 4.26. ábrán az acetonszén-dioxid fázisdiagramja látható, valamint a folyadék szén-dioxidos oldószercserékor alkalmazott lépések. Érdeemes megfigyelni, hogy az elegykritikus nyomás (a kétfázisú tartomány nyomásmaximuma adott hőmérsékleten) jelentősen nagyobb is lehet, mint a szén-dioxid kritikus nyomása. A folyadék szén-dioxid és a folyadék acetonszén-dioxidkorlátlanul elegyednek, ezért a nyomás alá helyezés során sem alakul ki két fázis a pórusok belsejében. Magasabb hőmérsékleten azonban, mint ahogy az a 4.26. ábrán megfigyelhető adott hőmérsékleten az elegykritikus nyomás alatt széles összetétel-tartományban két fluid fázis van jelen. Ezt el kell kerülni. Érdeemes továbbá megfigyelni, hogy a kétfázisú terület határa a hőmérséklet emelésével mind jobban “eltávolodik” az  $x=1$  értéktől. Ez a távolság adja meg a pórusok belsejében megengedhető maximális acetonszén-dioxid koncentrációt (móltörtet), amely még nem eredményez fázisszétválást (33 °C-n  $x=0,003$ , 43 °C-n  $x=0,01$ , 53 °C-n  $x=0,021$ ). Extrakciós idő és szén-dioxidigény szempontjából nagy különbség, hogy 0,3 vagy 2% acetontartalom alá kell csökkenteni a koncentrációt. Az előbbi a Brunner egyenlet [159] fennállását feltételezve, 50%-os idő és szén-dioxid-igény többletet jelent.





4.26. ábra. A folyadék illetve végig szuperkritikus szén-dioxiddal végzett oldószercsere lépései a szén-dioxid és aceton összetétel- hőmérséklet- nyomás fázisdiagramon. Szerkesztve [153–158] alapján. A nyilak jelentése:  $1 \rightarrow 2$  nyomás alá helyezés,  $2 \rightarrow 3$  oldószercsere,  $3 \rightarrow 4$  hőmérsékletemelés,  $4 \rightarrow 5$  nyomásmentesítés.  $1 \rightarrow 2'$  nyomás alá helyezés,  $2' \rightarrow 3'$  oldószercsere,  $3' \rightarrow 5$  nyomásmentesítés. A fekete jelölők a 100% szén-dioxid tenziógörbéjét jelölik, a pirosak a szén-dioxid – aceton elegyek egyensúlyi összetételeit.

A szárításokat 33-43-53 °C hőmérséklet, 10-20-30 MPa nyomás, 50-100-200 min extrakciós idő és 20-40 min nyomáscsökkentési idő mellett vizsgálva a BET fajlagos felületre nézve ( $550 \pm 27 \text{ m}^2/\text{g}$ ) jelentős hatást nem sikerült kimutatni, illetve az egyszerre készült gélek öregedésének a hatása nagyobb volt, mint a paramétereké. A nyomás 10 MPa-ról 20 vagy 30 MPa-ra emelése az elemi polimer gömbök átmérőjét átlagosan 156 Å-ről 181 Å-re növelte meg a SAXS mérések szerint. A hatás oka szén-dioxid beoldódása lehet a polimerbe. Hozzáátéve, hogy a diffúziós sebesség nő a hőmérséklet emelésével, mindenképpen a viszonylag magasabb hőmérsékleten (40 - 50 °C) végzett folyamatos áramban történő oldószercsere a célszerű.

Az itt bemutatott eredmények számos tudományos közlemény megszületéséhez járultak hozzá közvetlenül [160–166]. A folyamatos szuperkritikus szárítás jelentőségét Gonzales és munkatársai szintén 2012-ben [167] mutatták be, ők szilika aerogélek esetében. Az eredmények

hatására ma már a végig szuperkritikus szárítás vált az általánosan használt módszerré a különféle aerogélek szuperkritikus szén-dioxiddal történő szárítása során [168–171].

#### 4.3.3 *Polimerek színezése*

A nanocsöveknél és az aerogéleknél elért sikerek, valamint az, hogy az impregnálást nagyüzemi léptékben használják textilek festésére [172] és faanyagok [173] kezelésére, aerogélek [174–178], és egyéb polimerek esetében [179–184] arra sarkaltak, hogy polimerek alacsony hőmérsékletű festésénél új mintapéldán vizsgáljuk meg a szén-dioxid alkalmazhatóságát, Thomas Gamse (TU Graz) csoportjával, majd ipari partnerrel való együttműködésben. Elsősorban polikarbonát festésével foglalkoztunk, mert a polikarbonát jelenleg elterjedten használt termoplasztikus polimer (elektromos és hőszigetelő anyag, védőszemüveg-lencse, gyermekjáték, adathordozók alapja, védőfólia stb.), amely megújuló és biodegradálható változatokban is szintetizálható [185] és ismert, hogy a szén-dioxid megfelelően oldódik a polikarbonátban (akár 10 tömeg%-ban is, 75 °C-on 20 MPa nyomáson). A kísérleti módszerek megválasztásánál azonban figyelemmel kell lenni arra, hogy bár a szén-dioxid a polikarbonátot nem duzzasztja meg számottevő mértékben, de indukált kristályosodást [186, 187] okozhat. A Sabic által biztosított polikarbonát gyöngyök (LEXAN<sup>®</sup> resin 121) festését dolgoztuk ki DR-13 (2-(N-{4-[(2-klór-4-nitrofenil) diazenil]fenil}-N-etilamino)etanol) [XIII] festékkel, illetve polikarbonát gyöngyöket és lineáris polietilén szálakat színeztünk UV aktív, egyedi jelölésre alkalmas pigmentekkel.

A polimeripar más iparágakhoz képest talán azért nyitott a szuperkritikus oldószerek alkalmazására, mert a szükséges nyomás és hőmérséklettartomány nemhogy extrém, hanem éppen hogy enyhe az iparágban megszokotthoz képest. Ugyanez nem mondható el a gyógyszer-, élelmiszer-, vagy kozmetikai iparágak esetében. A polimeriparban a szuperkritikus szén-dioxidot a polimerizációs reakció oldószereként, lágyítószerként, habosításra egyaránt használják. A polimerizációs reakciók során a monomerek gyakran szuperkritikus állapotban vannak.

A polimerek és a szén-dioxid közötti kölcsönhatás összetett és nagyszámú ipari alkalmazáshoz vezetett már eddig is, véleményem szerint azonban ezen terület felfedezése és a lehetőségek kiaknázása még nem zárult le. A tématerületről sok könyv, összefoglaló közlemény érhető el, ezek közül néhányat kiemelten javaslok az irodalmak között [188–197].

A polimerek és a szén-dioxid közötti kölcsönhatások legfontosabb következményei:

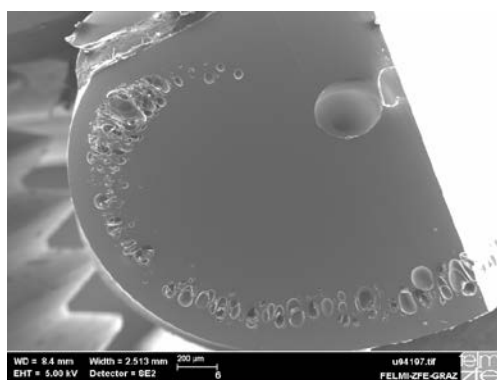
- lágyítás, olvadék viszkozitásnak, felületi feszültségének a csökkenése (előnyös a feldolgozásnál, pl. szén-dioxiddal segített extrúzió),
- olvadási / üvegesedési hőmérséklet csökkenése (előnyös lehet a feldolgozásnál és kompozitok előállítását teszi lehetővé pl. PGSS – szemcsék gázzal telített oldatból-módszerrel),
- a szén-dioxid jelentős mértékű beoldódása elsősorban amorf polimerekbe, szilárd és folyékony polimer esetén is (előnyös impregnáláskor valamint habképzést tesz lehetővé).

A festés vagy színezés során a célunk az volt, hogy a szín teljes mértékben átjárja a polimert, egyenletes legyen, különböző koncentrációban tudjuk bevinni a polimer mátrixba, de ne változtassuk meg annak az eredeti, áttetsző optikai jellegét. Ez utóbbi biztosításához részletesen vizsgáltuk, hogy milyen körülmények befolyásolják az opálossá válást, illetve annak mi lehet az oka (habosodás vagy kristályosodás esetleg valami adalékanyag extrakciója). Azt tapasztaltuk, hogy az opálossá válás a nyomás, a hőmérséklet és a kontaktidő növelésével jelentősebb, valamint, hogy a segédoldószerek (etanol, metanol) alkalmazása növeli az opálosság mértékét. 10 MPa nyomáson 35-50 °C között nem figyeltünk meg opálosodást hosszabb kezelés esetén sem, 20 MPa nyomáson 50 °C-on hat óra eltelte után a gyöngyök szélei opálosak voltak. 30 MPa nyomáson 40 °C-on hat, 50 °C-on már három óra után is teljes kifehéredést tapasztaltunk. Segédoldószer hozzáadásával 15 MPa nyomáson egy óra kontaktidő mellett is bekövetkezett a fehéredés.

A 4.27 ábrán 30 MPa nyomáson és 50 °C-on 6 órán keresztül kezelt minta felvételei láthatóak a nyomáscsökkentés során. A mintán állandó nyomáson és hőmérsékleten semmiféle változás sem volt látható, a lassú nyomáscsökkentés során (0,2 MPa/perc) azonban duzzadás és fehéredés is jól megfigyelhető.



4.27. ábra. Polikarbonát mintáról nyomásmentesítés közben készített fotók az aktuális nyomás feltüntetésével, 50 °C hőmérsékleten

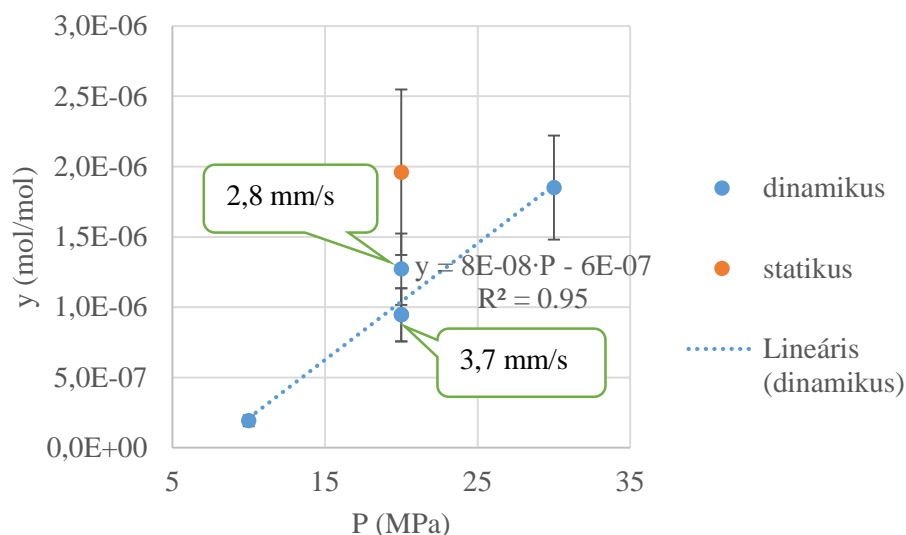


4.28. ábra. Szén-dioxiddal kezelt, opálos polikarbonát gyöngy keresztmetszeti képe (SEM). A felvételt Varga Dániel készítette a Grázi Műszaki Egyetemen a közös munkánkhoz kapcsolódóan.

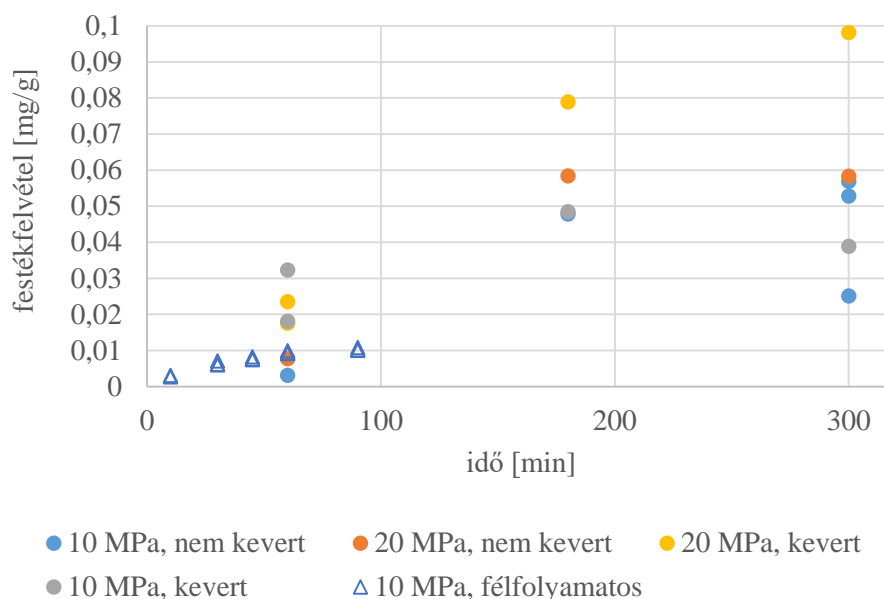
A kifehéredett minták esetleges kristályosságát DSC mérésekkel vizsgáltuk, illetve pásztázó elektronmikroszkópos (SEM) felvételek (4.28. ábra) készültek a gyöngyök metszetéről. Kismértékű (<2%) kristályosság feltételezhető (az üvegesedési entalpia csökkenése alapján), de a SEM felvételek és a megfigyelés valószínűsítik a habosodást, ami azonban szintén kismértékű. A polikarbonát gyöngyökkel érintkező szén-dioxid fázist csapdáztuk, és gázkromatográfiás módszerrel semmiféle extrahált komponenst sem tudtunk detektálni. Sun és mtsi [186] adatai alapján arra lehet következtetni, hogy a szén-dioxid adszorpciója a polimerfázisban néhány órát igényel, a számottevő mértékű kristályosodás pedig néhány 10 órát egy 1 mm vastag és 25 mm átmérőjű mintában 100 °C-on és 15 MPa nyomáson. Mindezt figyelembe véve az általunk megfigyelt opálosodás, fehéredés véleményem szerint

kismértékben a kristályosodás és inkább a habosodás eredménye. A nagyobb nyomás nagyobb mértékű szén-dioxid beoldódást eredményez, hiszen a nyomás emelésével nő a szén-dioxid oldhatósága a polimer fázisban, azaz nő az anyagátbocsátási folyamat hajtóereje. Ezért az adott idejű kezelés után a nyomáscsökkentéskor felszabaduló és kilépő szén-dioxid mennyisége is nagyobb. Adott nyomáson a vizsgált időtartományban a hosszabb kezelési idő is nagyobb mértékű beoldódást, adszorpciót eredményez, mert az egyensúly elérésénél rövidebb ideig érintkeztettük a fázisokat. Így ez is növeli a habosodást. A habképződés, ha a nyomás rendkívül lassan csökkentik, azonban a 0,2 MPa/perc értéknél számottevően lassabb nyomáscsökkentés praktikus okokból nem megoldható a számunkra rendelkezésre álló eszközökkel.

A festési módszer megtervezéséhez szükséges volt továbbá a festék oldhatóságának az ismerete, bár mint a fullerénnel való nanocső töltésnél bemutattam, mérhető oldhatóság nem feltétlenül szükséges az impregnáláshoz. Másrésztől azonban a nagyobb oldott anyag koncentráció a folytonos fázisban elősegíti a polimer felületén való adszorpciót. A 4.29. ábrán az oldhatóság-mérés eredményei láthatóak 40 °C hőmérsékleten. Minden pont 6-8 ismételts átlaga. A koncentráció-meghatározást spektrofotometriás módszerrel, kalibráció alapján végeztük. A statikus mérés bizonytalansága nagyobb, azonban biztosan telített oldat koncentrációját mérjük meg. A dinamikus módszer esetén, mivel a 33%-kal nagyobb áramlási sebesség gyakorlatilag azonos oldhatóság értéket eredményezett, mint a kisebb, feltételeztük a telítés elérését a 6 cm töltethosszúságú oszlopon. A statikus (3.1.2) és a dinamikus (3.1.1) módszert részletesen ismertetem a módszerek fejezetben.



4.29. ábra. A DR-13 oldhatósága szuperkritikus szén-dioxidban 40 °C hőmérsékleten.



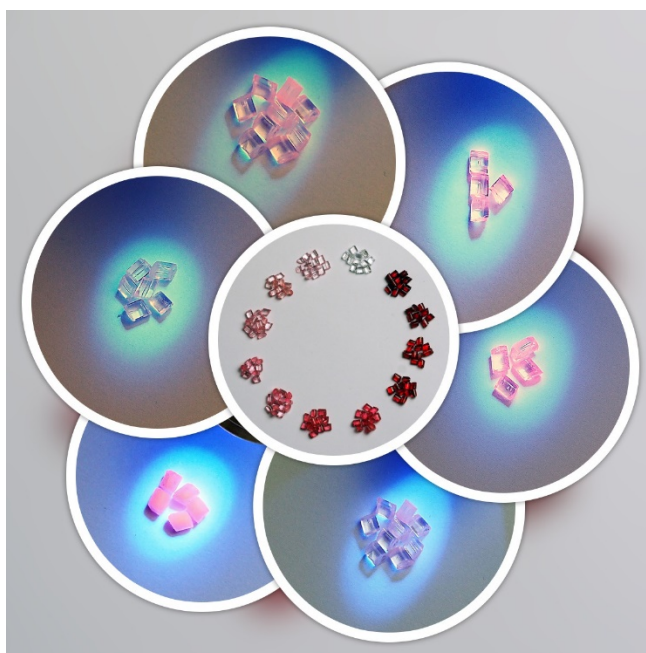
4.30. ábra. A szakaszos és félfolyamatos festések összehasonlítása a DR-13 festékfelvétel alapján.

Az eredmények alapján szakaszos és félfolyamatos rendszerben (ld. 3.3.3. fejezet) is végeztünk festéseket. Szakaszos, nem kevert esetben a festék és a polikarbonát térbeli elhelyezkedése között az úthossz kb 1,5 cm volt. Kevert esetben folytonos fázisban az áramlás turbulens (a Reynolds szám kb.  $5,5 \cdot 10^4$ , a félfolytonos kialakítás esetén a Reynolds szám lamináris tartományba esik, kb. 30-40. Ez magyarázza a 4.30. ábrán látható eredményeket. A festési sebesség a kevertetett szakaszos esetben a legnagyobb (legkisebb anyagátbocsátási ellenállás), majd a félfolytonos kialakítás, ezt követi a szakaszos, nem kevert kialakítás (legnagyobb anyagátbocsátási ellenállás). Az, hogy a hatás jelentős, érdekes módon arra is utal, hogy a fluid fázis-beli anyagátadási ellenállás meghatározó ezekben az esetekben. Az, hogy a polimer gyöngyök különböző idő alatt eltérő színmélységgel, de minden esetben a vizuális megfigyelés hibahatárán belül homogénen színezettek szintén ezt a feltevést támasztja alá. A 4.31. ábrán a festés közbeni cellakép látható, a 4.32. ábrán pedig a különböző mértékben megfestett gyöngyök láthatóak. A kép közepén elhelyezett mintákat DR-13 festékkel színeztük különböző ideig, a szirmokban látható mintákat pedig együttműködő partner által biztosított UV-aktív pigmenttel színeztük. A DR-13 festés közbeni cellaképen (4.31. ábra) érdemes megfigyelni, hogy a vörös festék sárga színnel oldódik szén-dioxidban, de a szén-dioxiddal

telített festett polimer gyöngyök vörösek, éppen úgy, mint az atmoszférikus festett polimer gyöngyök.



*4.31. ábra. DR-13 szén-dioxidos oldata és a festés alatti PC gyöngyök.  
20 MPa, 40 °C.*



*4.32. Színezett polikarbonát gyöngyök. A kép közepén elhelyezett mintákat DR-13 festékkal, a szirmokban látható mintákat pedig együttműködő partner által biztosított UV-aktív pigmenttel színeztük.*

## 5 Szén-dioxid mint reagens

Az előző fejezetben azokat az eredményeket foglaltam össze, amelyekben a szuperkritikus szén-dioxidot mint inert és változtatható tulajdonságú oldószert alkalmaztuk. A szén-dioxid szintetikus reakciókban reagensként való alkalmazása kurrens kutatási terület [198–201], hiszen ha ez gazdaságosan megoldható lenne, akkor az egyik legnagyobb mennyiségben kibocsátott üvegházhatású gáz válhatna vegyipari alapanyaggá. A szén-dioxid kibocsátás csökkentésének egy másik, véleményem szerint inkább átmeneti időszakban alkalmazandó módszere a gáz geológiai tárolása kiürülőben lévő kőolaj/földgáz mezőkben és mélyen fekvő sósvizes rétegekben [202–207].

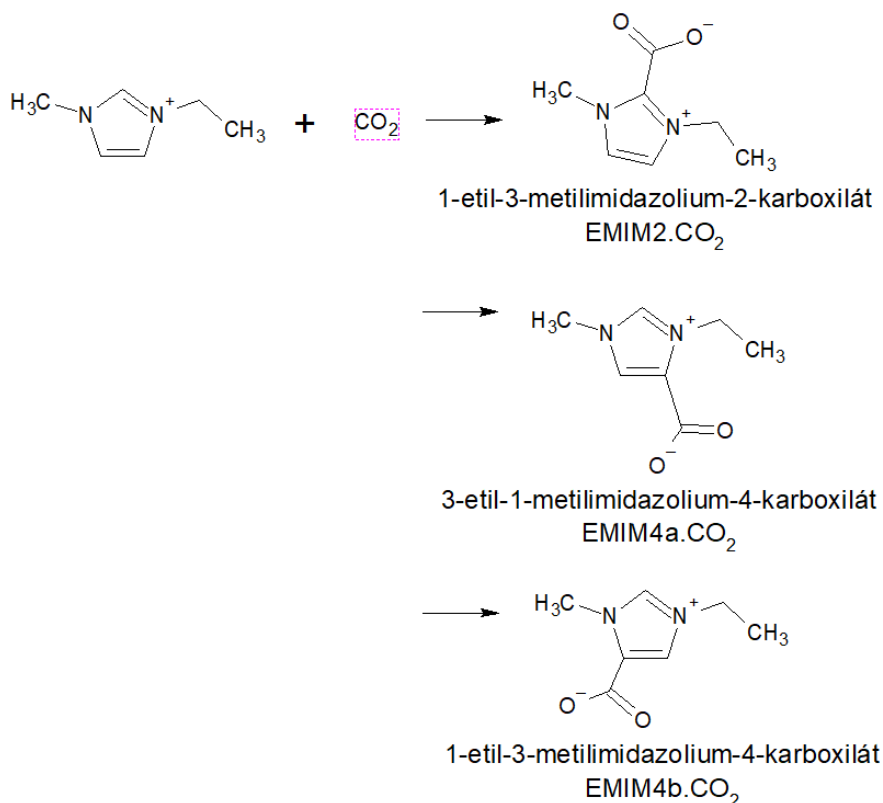
Az alábbiakban elsősorban olyan példákat mutatok be, amikor katalizátor alkalmazása nélkül, valójában váratlanul tapasztaltuk a szén-dioxid megkötődését és a megfigyelt jelenség magyarázatát illetve alkalmazási lehetőségét kerestük a munka során (5.1 és 5.2 fejezetek). A szén-dioxid reakcióképességének hatása van az esetleges geológiai tárolása során, illetve a tárolás biztonságosságának megítélésében is; mivel a tárolás során a szén-dioxid szuperkritikus állapotú, mérési módszert dolgoztunk ki a lejátszódó folyamatok kísérletes vizsgálatára is (5.3 fejezet), amelynek eredményeit kutatási partnereink a geológiai modellek pontosítására használták fel.

### 5.1 Karbén és szén-dioxid addukt képződés ionos folyadékban

Az ionos folyadékok és a szuperkritikus szén-dioxid kétfázisú rendszerek számos kutatás alapját képezik [208], mert bár a szén-dioxid nagymértékben beoldódik az ionos folyadékokba, az ionos folyadékok oldhatósága rendkívül kicsi a szén-dioxid fázisban. Ez a jellemző az ionos folyadékokat rendkívül ígéretessé teszi szén-dioxid leválasztási feladatok esetén [209]. Az ionos folyadékba beoldódó nagymennyiségű szén-dioxid (akár 80 tömeg%!) jelentős mértékben csökkenti az ionos folyadék viszkozitását, és legtöbbször az olvadáspontját is, ami éppen az ionos folyadékok két legfontosabb hátrányának mérséklése. A viszkozitáscsökkenés az anyagátbocsátási folyamatokat gyorsítja, ami megnövekedett reakciósebességhez vezet heterogenizált homogén katalitikus folyamatokban [210] és biokatalízis során [211] is. Bármilyen célra is tervezik használni az ionos folyadék – szén-dioxid rendszert, lényeges kérdés, hogy reagál-e a kettő egymással, és ha igen milyen mértékben. Nyulászi László professzor javasolta, hogy az imidazólium alapú ionos folyadékok és a szén-dioxid között lejátszódó reakciókat érdemes lenne megvizsgálni. Az irodalomban ellentétes eredmények

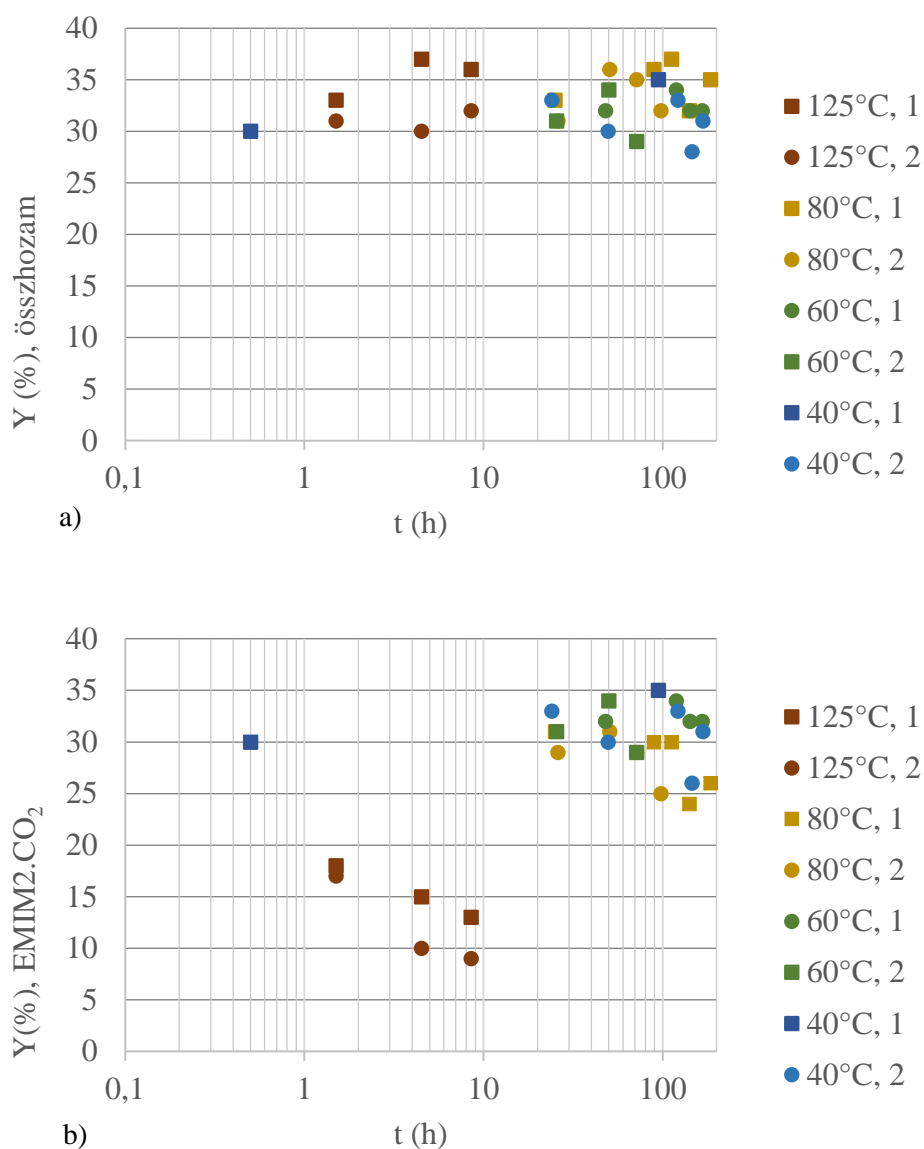


olvashatóak arról, hogy az imidazólium gyűrű (imidazólium alapú ionos folyadékok) szén-dioxiddal való reakciójakor a gyűrű melyik szénatomján való karboxileződés következik be alacsonyabb illetve magasabb hőmérsékleten, karbén képződés következményeként, illetve melyik a termodinamikailag stabilabb [212, 213]. Kvantumkémiái számításokkal és kísérletesen is próbáltak választ adni a kérdésre. A probléma az volt, hogy atmoszférikus nyomáson a reakció nem játszódott le számottevő mértékben, így nem lehetett kísérletesen hatékonyan vizsgálni. Az együttműködés eredményeként mérési módszert dolgoztunk ki a kísérletek elvégzéséhez és 10 MPa nyomáson vizsgáltuk EMIM-Ac (etil-metil-imidazólium acetát), EMIM-Mez (etil-metil-imidazólium mezilát) és BMIM-Ac (butil-metil-imidazólium acetát) reakcióját szén-dioxiddal a hőmérséklet és idő függvényében szakaszos autoklávban. A mérési módszerhez a 3.3.1. fejezetben bemutatott rendszert használtuk, azonban a mintavételek során kifagyasztásos technikát használtunk, mert azt tapasztaltuk, hogy a lassú nyomáscsökkentés során, amikor magas hőmérsékleten lecsökken a szén-dioxid koncentráció a folyadékfázisban, a keletkező karboxilát bomlik. A kísérletek során vett mintákat NMR-rel vizsgáltuk. Az alábbiakban a legrészletesebben vizsgált ionos folyadék, az EMIM-Ac esetében kapott eredményeket foglalom össze, további részletek megtalálhatóak az eredmények alapján készült közleményben [XIV].



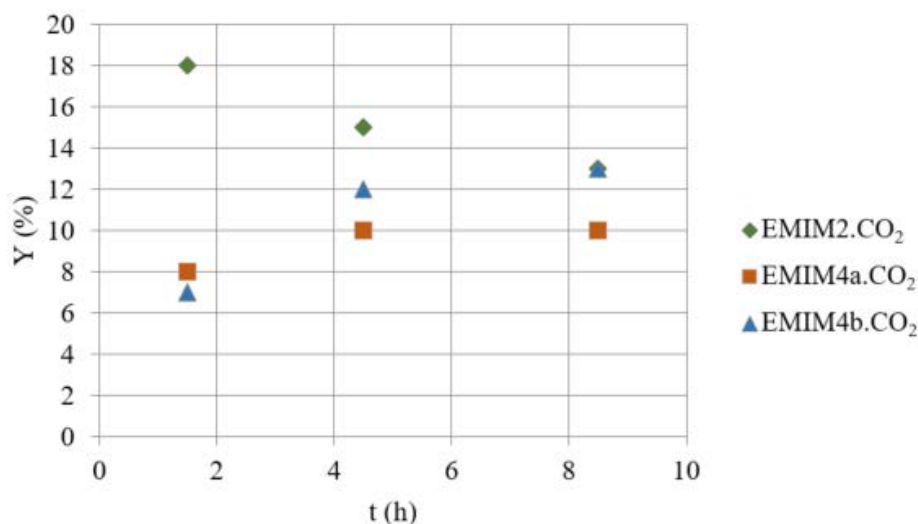
5.1. ábra. Az etil-metil-imidazólium (EMIM) kationból képződő egyszeres szén-dioxid adduktok.

Szén-dioxid nyomás alatt az EMIM-Ac reakcióba lép a szén-dioxiddal, és karboxilát termékek keletkeznek (5.1. ábra), ezeket az imidazólium karboxilátokat az ábra szerinti rövidítéssel jelölöm a továbbiakban. Nem látunk jelentős különbséget a 40-60 °C közötti hőmérsékleteken a karboxilátok összes (5.2 a) ábra) és az EMIM2.CO<sub>2</sub> hozama tekintetében (5.2 b) ábra). A szén-dioxid addíciója 10 MPa nyomáson már 40 °C hőmérsékleten is rendkívül gyorsan végbemegy (fél óra) és az időnek és a hőmérsékletnek is a teljes karboxilát hozamra nézve csekély a hatása. A két ábrát összehasonlítva azonban feltűnő, hogy magasabb hőmérsékleten (80 és 125 °C hőmérsékleten, különösen az utóbbi esetében) az EMIM2.CO<sub>2</sub> hozama gyorsan csökken, miközben az teljes karboxilát hozam közel állandó.



5.2. ábra Szén-dioxid adduktok keletkezése az idő függvényében különböző hőmérsékleteken, logaritmikus skálán, 10 MPa nyomáson szén-dioxid atmoszférában, EMIM-Ac ionos folyadékból kiindulva. 1 és 2 párhuzamos méréseket jelöl.

125 °C hőmérsékleten az 5.2 b) ábrán az EMIM2.CO<sub>2</sub> hozamának csökkenése látható az idő függvényében. Azonban ha ezzel párhuzamosan megvizsgáljuk az EMIM4a.CO<sub>2</sub> és EMIM4b.CO<sub>2</sub> megjelenését is (5.3 ábra), akkor az látható, az EMIM4a.CO<sub>2</sub> és EMIM4b.CO<sub>2</sub> hozama nő. A 32-36% hozam gyakorlatilag megegyezik az alacsonyabb hőmérsékleten hosszabb idő mellett elért EMIM2.CO<sub>2</sub> hozammal. A 80 °C alatti mérések esetén csak az EMIM2.CO<sub>2</sub> keletkezését tapasztaltuk.



5.3. ábra EMIM-acetátból a megfelelő adduktok termelésének alakulása az idő függvényében,  
 $T=125\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 10 MPa CO<sub>2</sub> nyomás.

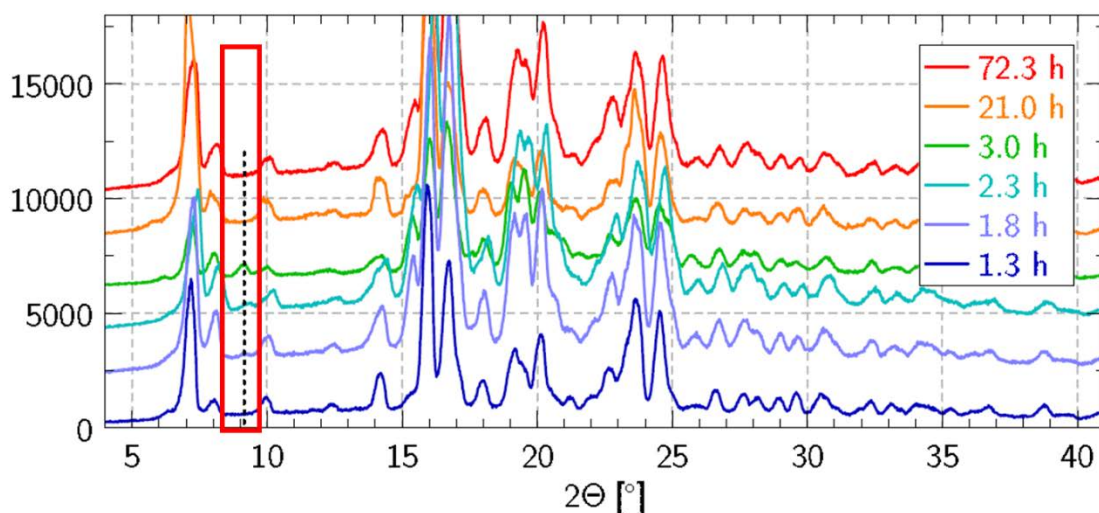
Feltételezhetően az EMIM2.CO<sub>2</sub> alakul át a másik kettővé. A fentiek szerinti eredményeket várunk, ha az EMIM4a.CO<sub>2</sub> és EMIM4b.CO<sub>2</sub> termodinamikailag stabilabb, de keletkezésük kinetikailag gátolt, tehát csak magasabb hőmérsékleten keletkeznek. Az *ab initio* molekuladinamikai számítások valószínűsítik, hogy az átalakulás dikarboxilát képződésen keresztül játszódik le, amit elősegíthet a nagy szén-dioxid felesleg.

Megfigyeltük továbbá, hogy a nyomás hatása nem jelentős 3-10 MPa tartományban, ami véleményem szerint összhangban van azzal, hogy a szén-dioxid oldhatósága 3 MPa-ról 10 MPa szén-dioxid nyomásra való emelés során az EMIM-Ac fázisban 50 °C-on 0,45-ről 0,56 móltörtre, 100 °C-on pedig 0,3-ról 0,5 móltörtre [214] nő csak.

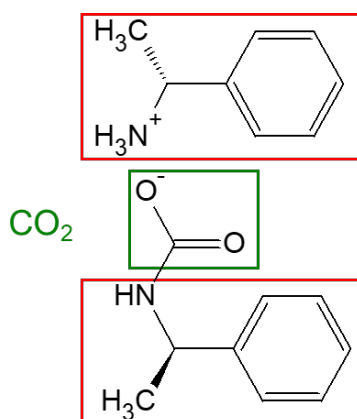
További mérési eredményeink, illetve Nyulászi professzor csoportja által végzett kapcsolódó *ab initio* molekuladinamikai számítások azt is valószínűsítik, hogy a reakció lejátszódásához bázikus környezetre van szükség. Az imidazólium gyűrű szénatomjáról eltávolított proton miatt képződő karbén a reakció kiinduló lépése, amely folyamathoz az erősen bázikus acetát anion jelenléte kedvező. A szuperkritikus szén-dioxid így nem csak azért előnyös a folyamat szempontjából, mert az ionos folyadékba való beoldódással a folyadékfázisban nagy szén-dioxid koncentrációt biztosít, valamint csökkenti a viszkozitást, hanem azért is, mert az acetát anionból és protonból képződő ecetsavat extrahálja. A reakciók lejátszódása után az ecetsav jelenlétét a szén-dioxid fázisban mérésekkel igazoltuk.

## 5.2 Karbamát só képződése primer aminből, és ezek felhasználása *in situ* rezolválás során

Az *in situ* rendszer vizsgálata közben (4.1.2 fejezet) a szilárd fázisok röntgen pordiffrakciós vizsgálatakor néhány órás reakcióidőnél rendszeresen megjelenő karakterisztikus csúcsra figyeltünk fel (5.4. ábra). A részletes vizsgálatok, igazolták, hogy a jel a 1-feniletánaminium-{N-1-feniletil]karbamát}-hoz ((FEA)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>) tartozik, amely átmenetileg megjelenik a szén-dioxidban végzett rezolválás során.



5.4. ábra. Ibuprofén (*R*)-1-feniletánaminnal szén-dioxidban 15 MPa nyomáson és 40 °C hőmérsékleten végzett rezolválásainak XRD felvételei.

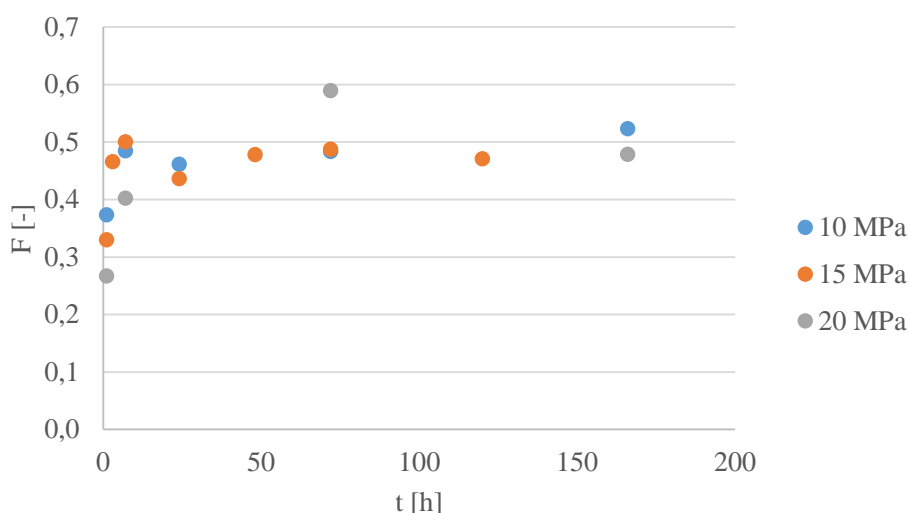


5.5. ábra. (1*R*)-1-feniletánaminium-{N-[(1*R*)-1-feniletil]karbamát} valószínűsített szerkezete.

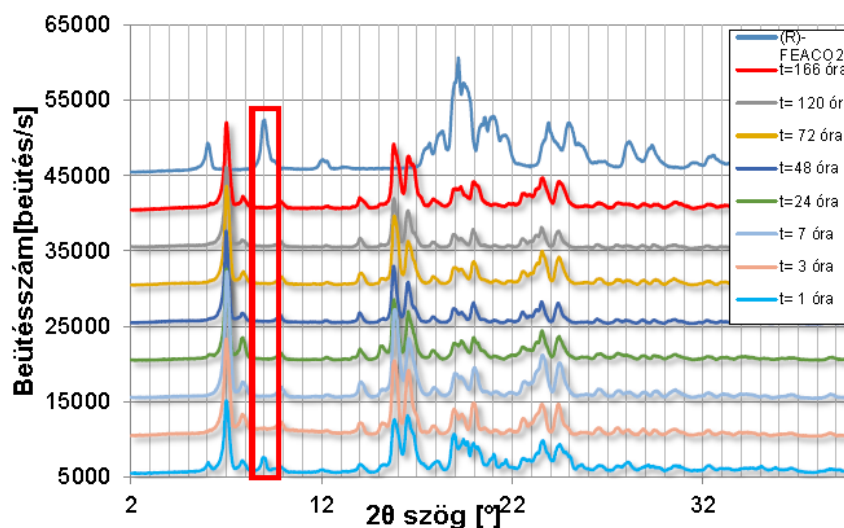
A (FEA)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub> atmoszférikus körülmények között is keletkezik a levegőnek kitett FEA-ból, és a jelenség jól ismert, ezért a FEA-t levegőtől elzárva kell tárolni, ami régóta ismert. A szén-dioxiddal keletkező vegyület szerkezetét mi határoztuk meg először [XV]. A vegyület stabil,

fehér por, évekig tárolható szobahőmérsékleten sötét üvegben kimutatható bomlás nélkül. Újdonságként mutattuk be, hogy önmagában is kiváló rezolválószer [XVI].

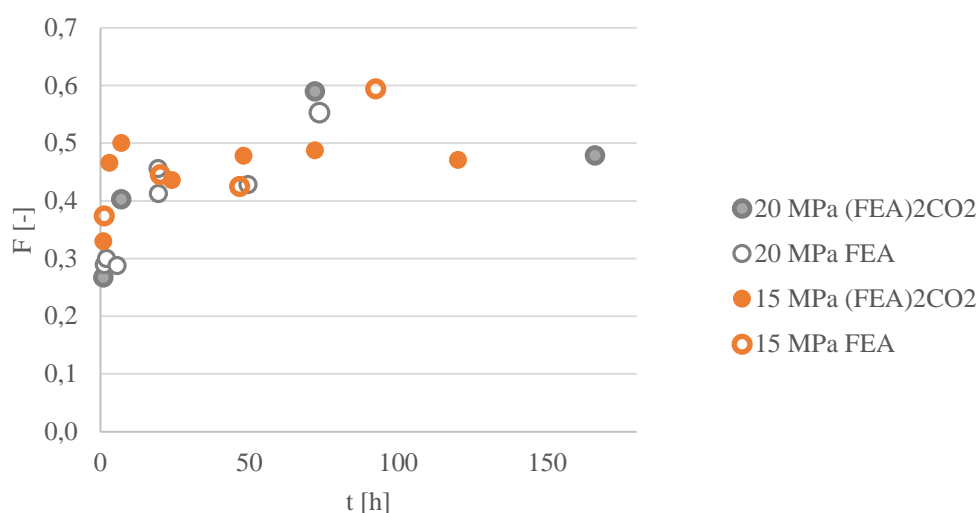
Az 5.6 ábrán a  $(\text{FEA})_2\text{CO}_2$ -ból kiinduló szén-dioxidban végzett *in situ* ibuprofén rezolválási reakciók eredményét mutatom be. Az *in situ* rezolválás hatékony  $(\text{FEA})_2\text{CO}_2$ -ból kiindulva, 1-3 óra reakcióidő után 0,45-0,5 rezolválhatóság értékű, idővel tovább nem változó eredménnyel lejártszódik. A röntgen pordiffrakciós mérések (5.7 ábra) is azt igazolják, hogy a keletkező szilárd fázisok azonos szerkezetűek. Továbbá, az 5.7 ábrán látható, hogy a  $(\text{FEA})_2\text{CO}_2$  karakterisztikus csúcsa az XRD felvételeken 15 MPa nyomás 40 °C hőmérsékleten végzett mérések esetén 3 óránál már nem jelenik meg. 10 MPa – 40 °C illetve 15 MPa – 50 °C esetén a  $(\text{FEA})_2\text{CO}_2$  már az egy órás mérések felvételein sem mutatható ki, míg 20 MPa nyomáson és 40 °C hőmérsékleten készített mintáknál a három órás reakcióidőnél még látható.



5.6. ábra. Ibuprofén *in situ* módszerrel végzett rezolválása (1R)-1-feniletánaminium-{N-[(1R)-1-feniletil]karbamát}-tal 40 °C-on, különböző nyomásokon.



5.7. ábra. Ibuprofén  $\{[(R)\text{-}1\text{-feniletil}]\text{ammónium}\}\text{-}\{N\text{-}[(R)\text{-}1\text{-feniletil}]\text{karbamát}\}\text{-tal}$  széndioxidban (15 MPa 40 °C) végzett rezolválásainak XRD felvételei.

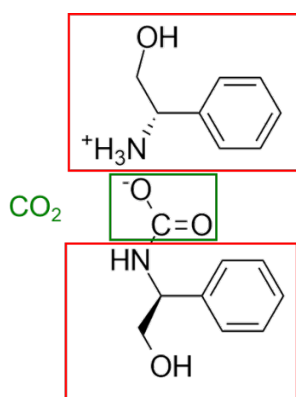


5.8. ábra. Az ibuprofén *in situ* rezolválása FEA és  $(\text{FEA})_2\text{CO}_2$  rezolválószerekkel, összehasonlítás.

Az 5.8 ábrán összehasonlítottam 15 és 20 MPa nyomáson 40-42 °C hőmérsékleten az amin és a karbamát rezolválószerrel kapott eredményeket. A görbék lefutása hasonló, az F értéke közel esik.

A karbamát só képződési lehetőséget és annak rezolválószerként való esetleges alkalmazását vizsgáltuk (S)-fenilglicinollal (2-amino-2-feniletán-1-ollal) való *in situ* rezolválás esetén is a FEA-val nyert tapasztalatokra építve. A fenilglicinolt a továbbiakban PhG rövidítéssel jelölöm.

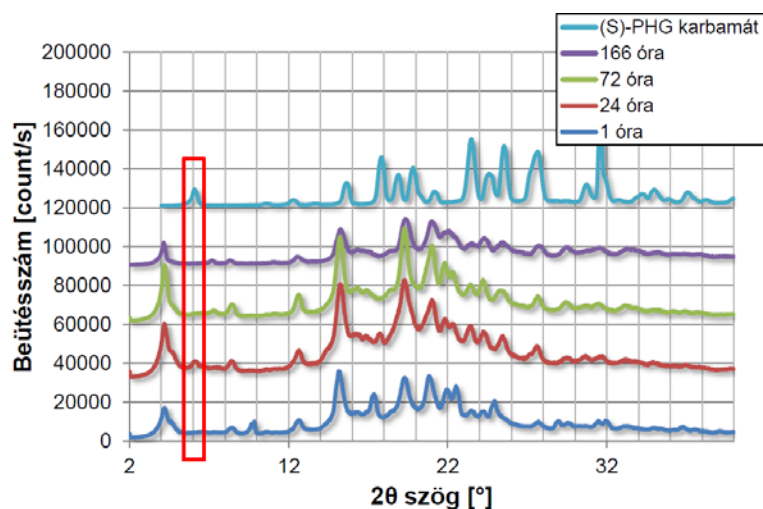
A PhG hasonló szerkezetű karbamát sót képez, mint a FEA, [(S)-(1-fenil-2-hidroxietyl)ammónium]-[N-((S)-1-fenil-2-hidroxietyl)karbamát] (5.9 ábra) (továbbiakban: (PhG)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub> rövidítéssel) szuperkritikus szén-dioxidban. A PhG szilárd, kristályos, szuperkritikus szén-dioxidban csekély mértékben oldódó anyag, ezért a (PhG)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub> közel teljes konverzióval történő előállításához 10 MPa nyomáson, 40 °C hőmérsékleten háromszori reagáltatásra volt szükség, a lépések között a szilárd minta porításával majd ismételt nyomás alá helyezésével. Ennek elsődleges oka, hogy a keletkező (PhG)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub> a szilárd fázis felületén védőréteget képez, amit kevertetéssel nem lehet eltávolítani, összetörni, ellentétben a FEA-val, ahol, mivel a FEA folyadék a felületén kiváló szilárd (FEA)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub> nem zárja el intenzív kevertetés mellett a szén-dioxid elől a FEA-t.



5.9. ábra. A szén-dioxiddal keletkező [(1S)-1-fenil-2-hidroxietylaminium]-{N-[(1S)-1-fenil-2-hidroxietyl]karbamát} valószínűsített szerkezete. A vegyület jellemzése Lőrincz László PhD dolgozatának függelékében található [215].

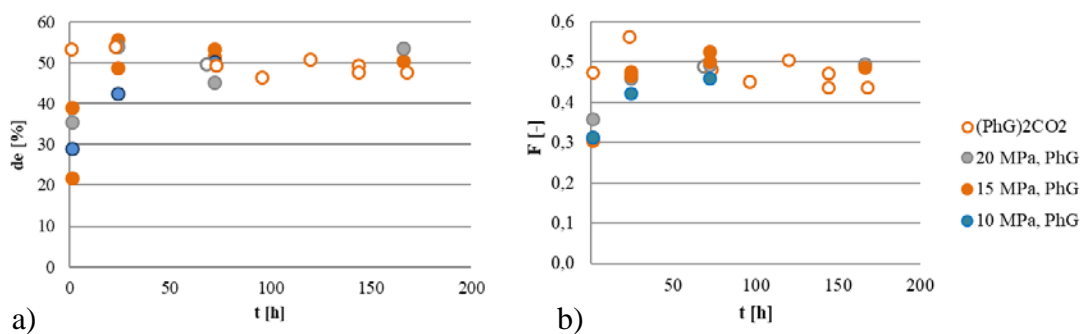
Az (S)-PhG rezolválószerrel sikeresen lejárózik az ibuprofén diasztereomer só képződése szuperkritikus szén-dioxidban. Különböző időknél leállított reakciók esetén az XRD felvételeken (5.10 ábra) a (PhG)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>-re jellemző 6°-os csúcs megjelenik, majd hosszabb reakcióidők esetén eltűnik, ami a FEA-val végzett reakciókkal egyező módon vagy közti termékként vagy kompetitív és kisebb stabilitású terméket eredményező mellékreakcióként való karbamát képződésre utal.





5.10. ábra. Az ibuprofén (S)-fenilglicinollal való sóképzésének XRD felvételei ( $scCO_2$  közeg, 15 MPa, 42,5 °C).

A rezolválások időbeli lefutása látható az 5.11 ábrán. A reakció egyensúlyi F-paraméter értékei (jobb oldali ábra) nyomástól függetlenül, és attól függetlenül, hogy PhG vagy  $(PhG)_2CO_2$  volt a kiindulási rezolválószer azonosak, és ez igaz a szilárd fázis diasztereomertisztaságára is (bal oldali ábra). Nyomáshatást nem tapasztaltunk a rezolválási rendszer esetében rövid reakcióidőknél sem. A lehető legrövidebb idő után leállított reakciók esetében azonban a karbamát rezolválószer magasabb *de* és F értékeket eredményezett.



5.11. ábra. Ibuprofén (S)-fenilglicinollal és karbamátjával való *in situ* rezolválásának összevetése (42,5 °C, nyomás: kék 10 MPa, narancs 15 MPa, szürke 20 MPa). Bal oldali ábra a raffinátum diasztereomertisztaságát, a jobb oldali ábra a rezolválhatóságot mutatja az idő függvényében.

Mindez azt valószínűsíti, hogy az ibuprofén (R)-1-feniletánaminnal végzett *in situ* rezolválása  $(FEA)_2CO_2$  köztiterméken keresztül játszódik le, azonban ebben az esetben a sebességmeghatározó lépés az ibuprofénnel való reakció, a karbamát képződése sokkal

gyorsabb. Az ibuprofén (*S*)-PhG-lal végzett *in situ* rezolválása hasonló módon  $(\text{PhG})_2\text{CO}_2$  köztterméken keresztül játszódik le, azonban ekkor a lassabb karbamát-képződési reakció a sebességmeghatározó.

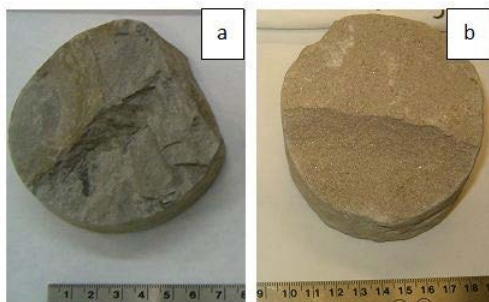
### 5.3 A szén-dioxid geológiai tárolása során fellépő reakciók kísérletes vizsgálata

A jelenkori társadalom egyik központi problémája a  $\text{CO}_2$  felhalmozódása a Föld légkörében és az ez által kiváltott üvegházhatás. Az antropogén szén-dioxid mennyiség lecsökkentésére a megújuló energiaforrások felhasználásának elterjedése jelenthet megoldást, de ezek teljeskörűvé válása, ha lehetséges is, minden bizonnyal időigényes [216]. Az Éghajlat-változási Kormányközi Testület legújabb tanulmánya [217] ismét megállapítja, hogy az iparosodás előtti időkhöz képesti maximális 1,5 illetve 2 °C-nyi átlaghőmérséklet emelkedés, mint cél eléréséhez a CCS (a szén-dioxid leválasztása és tárolása) szükséges és fontos eszköz. A CCS kapcsolható a fosszilis energiahordozók égetéséhez valamint még hatékonyabb, ha a biológiai eredetű megújuló energiahordozók használatához kapcsolva alkalmazzák, mert ez utóbbi esetben a légköri  $\text{CO}_2$  szint csökkentését eredményezi. Kisebb mennyiségekben, de egyéb iparágak szén-dioxid kibocsátása (cement gyártás, fermentáció) is csökkenthető a CCS-sel. A CCS, mint eszköz alkalmazásának kritikus lépése a  $\text{CO}_2$  hosszú távú tárolása arra alkalmas geológiai formációkban. Az ipari eredetű szén-dioxid potenciális tárolói lehetnek a felszín alatti mély üledékes formációk, mint sósvízes tárolók, illetve kimerült kőolaj vagy földgáztárolók [216]. A kiürült vagy kiürülőben levő kőolaj mezőkben történő tárolás különleges előnye, hogy egyidejűleg többletolaj kinyerésre (EOR, enhanced oil recovery) is használható a szén-dioxid, ugyanis a lesajtolt szén-dioxid csökkenti az olaj viszkozitását, illetve bizonyos esetekben elegyedés is elérhető. Az EOR témában jómagam is dolgoztam 2007-13 között egy hosszútávú ipari együttműködés keretében, azonban ez a tématerület nem képezi jelen dolgozat tárgyát és a munka jellegéből adódóan csak néhány konferencia közleményben jelentek meg egyes részletei [I, XVII]. A EOR területen megszerzett tudás és tapasztalat felkeltette azonban az érdeklődésemet a CCS iránt.

Az erőművek és egyéb pontforrások kibocsátásából leválasztott, és a tárolókba injektált  $\text{CO}_2$  az ottani hőmérséklet- és nyomásviszonyoknak megfelelően szuperkritikus állapotban van. Ennek oka a hidrosztatikai nyomás és a geotermikus gradiens összeadó hatása. Fontos megbizonyosodnunk arról, hogy a mélybe juttatott  $\text{CO}_2$  évezredekig tárolható ott bármilyen káros hatás – illetve a felszínre történő visszaáramlás – nélkül. A szén-dioxid kitörés veszélyes, de a folyamatos szivárgás is jelentős kockázatot jelent, különösen szárazföldi területek

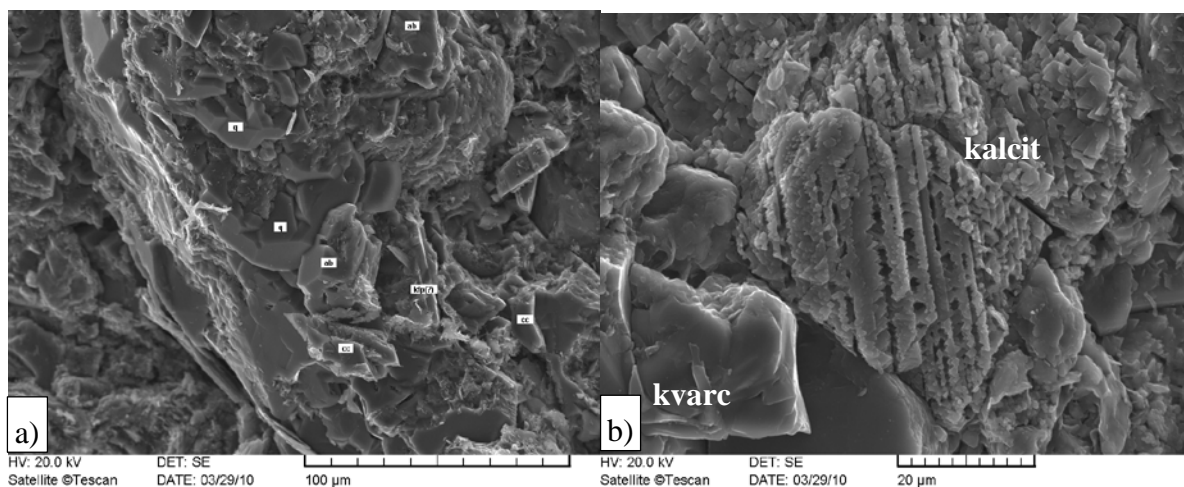
esetében. Kasinthseva és munkatársai 2018-ban megjelent felmérése szerint, nem meglepő módon, a szén-dioxid föld alatti tárolásának elfogadottsága és támogatása akkor nagyobb, ha ez az érintettektől messze történik [218], aminek logikus oka, hogy nehéz valóban megalapozottan megítélni a tárolás kockázatait, annak ellenére, hogy CO<sub>2</sub> és egyéb gázmezők elterjedten léteznek és a fedőkőzetek geológiai időléptékben is visszatartották ezeket a gázokat. A szén-dioxid tárolás esetében geológiai modellek ezer-tízezer éves távlatokban számítva egyre csökkenő kockázatot jósolnak [219–221], azonban az injektálás környezetében, illetve attól messzebb a beoldódási illetve a gázsapka kialakulási zónában rövid idő alatt lejátszódó reakciókról és azok hatásáról a tárolás biztonságosságára kevés ismerettel rendelkezünk. Míg a kőzetek és az azokat alkotó ásványok oldhatóságát, kiválását leíró modellek a felszín közeli vizek esetében pontosak (1%), addig egyes tanulmányok szerint a magas sókoncentrációjú és szén-dioxid aktivitású sósvizes tárolók esetén a bizonytalanság 90% is lehet. Továbbá a geológiai modellek megbízhatósága rövid távon kétséges [222–224]. Átfogó tanulmányokkal, valós idejű terepen végzett kísérletekkel, természetes analógiák tanulmányozásával és amennyiben megvalósítható laboratóriumi vizsgálatokkal célszerű vizsgálni az injektált CO<sub>2</sub> által kifejtett hatást a porózus kőzet formációkban [XVIII, XIX] illetve a fedőkőzeteket alkotó agyagásványok [XX, XXI] esetén. Mi a nagynyomású laboratóriumi mérés technika kidolgozását és a mérési feladatokat oldottuk meg Szabó Csaba docens (ELTE) és Falus György (MGI, ELTE) által vezetett kutatócsoportokkal való együttműködésben, akik a minták analitikai vizsgálatát és a meghatározott kinetikai információ geológiai modellekbe való beillesztését végezték.

Fúrómag kőzetmintákon végzett kísérleteink során a Jászsági-medencéből, kutató fúrásokból maximum 2280 m-es mélységből származó homokkő mintákkal dolgoztunk. E fúrások három fedő- tároló kőzet párt érintettek, amelyekből a kísérleteket a tároló kőzetnek alkalmas homokkő mintákon végeztük (5.12. ábra). A fúrómagokból 5-8 mm vastag és 3-4 cm hosszú oszlopokat vágunk, majd ezeket modell pórusfluidumot tartalmazó üvegcsónakokba helyeztük. Az üvegcsónakok kerültek a nagynyomású rozsdamentes csövekbe, amelyeket nyomás alá helyeztünk szén-dioxiddal és légtermosztátban termosztáltunk. A csónakokra a rozsdamentes acél klorid korróziótól való védelme miatt volt szükség, valamint azért, hogy az acélból való fém beoldódás ne befolyásolja a pórusfluidum-vizsgálat eredményeit. A berendezés részletes leírása a 3.3.2. fejezetben található.



5.12. ábra. Fúrómagok a Jászsági medencei üledékes kőzetrétegből a) agyagos minta az Algyő formációból (kb 1500 m mélyről) b) magas homoktartalmú minta a Szolnok formációból (1800-2280 m mélyről).

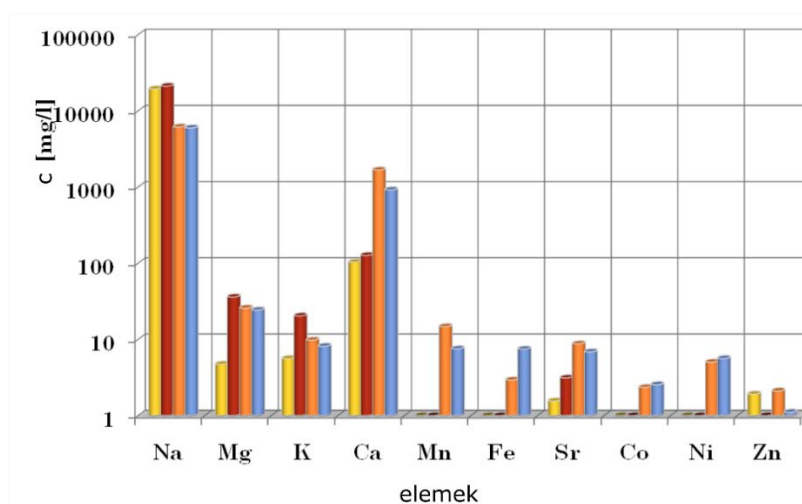
Az 5.13. a) és b) ábrák a GEO1-es kőzetmag-mintáról készültek, miután a BME-n nyomástartó bombában  $\text{scCO}_2$ -dal érintkeztettük. Mérési idő 3-37 nap volt, a pórusfluidum modellezésére 5% NaCl tartalmú ioncserélt vizet használtunk, amely sókoncentráció megfelel a kőzetminták származási helyén tapasztaltnak. A kalcit hasadási vonalai mentén jellegzetes beoldódási árkok láthatóak a pásztázó elektronmikroszkópos felvételeken  $\text{CO}_2$ -dal való kezelés után, míg a kvarc felülete érintetlen (5.13. b) ábra).



5.13. ábra. a) SEM felvétel visszaszórt üzemmódban a kőzet tört felületéről 3 hét  $\text{CO}_2$ -dal való kezelés után (15 MPa, 85 °C). Az ab az albitot, q a kvarcot, cc a kalcitot, míg kfp a (káli) földpát szemcséket. b) kalcit és kvarc felülete szén-dioxiddal való kezelés után.

A 5.14 ábrán a fúrómag mintákkal légköri illetve szén-dioxidos kezelés után egyensúlyba került pórusfluidum elemösszetétele látható, logaritmusos skálán megjelenítve. Az első két oszlop két párhuzamos kísérlet esetén légköri nyomáson egyensúlyi pórusfluidum összetétele, a második két oszlop minden elem esetén a két párhuzamos mérés esetén a  $\text{CO}_2$ -vel 15 MPa nyomáson és

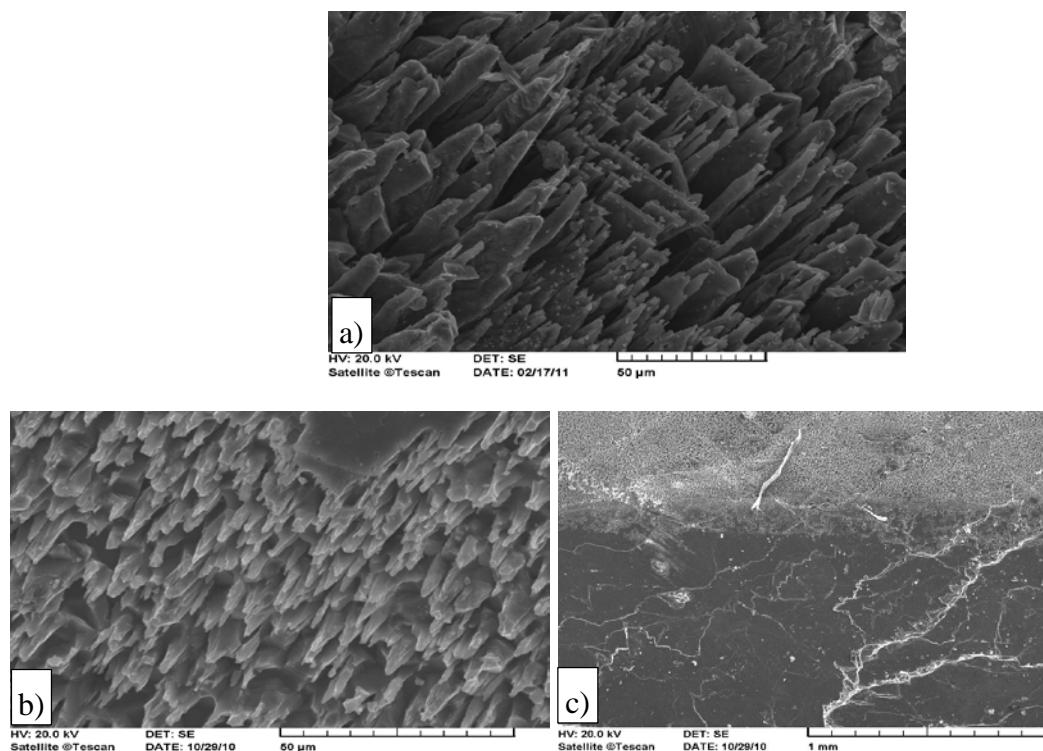
89 °C hőmérsékleten 3 hétig érintkeztetett pórusfluidum nyomáscsökkentés utáni koncentrációja. Megfigyelhető, hogy a kalcium koncentráció egy nagyságrenddel nagyobb a szén-dioxiddal kezelt mintákkal érintkező oldatban, valamint a minor elemek koncentrációja is kimutathatósági határ fölé emelkedett. Összhangban azzal, hogy a nyomásmentesítés után foltokban az üveg tartó felületén NaCl kiválást találtunk, a nátrium koncentráció a folyadékfázisban kisebb. A kalcium koncentráció egy nagyságrendnyi növekedése az elektronmikroszkópos felvételekkel összhangban a kalcit nagymértékű oldódását jelzi. A földpátok érintettségére az oldat fázis adatai nem utalnak (albit, káliföldpát), azonban a SEM képeken megfigyelt legömbölyödött élek oldódásra utalnak. A minor ionok mennyiségének növekedése más, kisebb mennyiségben előforduló ásványok érintettségét vagy pórusokból való kioldódást valószínűsít.



5.14. ábra. A kőzetmintával érintkező pórusfluidumban a kationképző elemek koncentrációja légköri nyomáson (sárga és piros oszlopok) illetve szuperkritikus szén-dioxid jelenlétében (narancs és kék oszlopok) való érintkeztetés után.

Mivel a fúrómag minták vizsgálata során a kalcit tűnt leginkább érintettnek, ezért részletesen vizsgáltuk csak kalcitot tartalmazó minták viselkedését (5.15 ábra). Már rövid idő után is jelentősen érintett a kalcit felülete, erőteljes beoldódás látható és nagymértékű fajlagos felület növekedés figyelhető meg. A négy és nyolc nap között jelentős további oldódás történt. Holzheid 2016-ban, öt évvel a mi tanulmányunk megjelenése után (2011), nagyon hasonló megfigyeléseket publikált és felhívta a figyelmet ezek jelentőségére a reaktív felület becslése esetén [225, 226], bár ennek ellenére az oldódási sebességet  $\text{mol/m}^2\text{s}$  dimenzióval adta meg; a

Holzheid által közölt megfigyelések jelentős része Beier 2012-es PhD értekezésében [227] is szerepelnek, így feltételezhető, hogy párhuzamosan jutottunk azonos következtetésre.

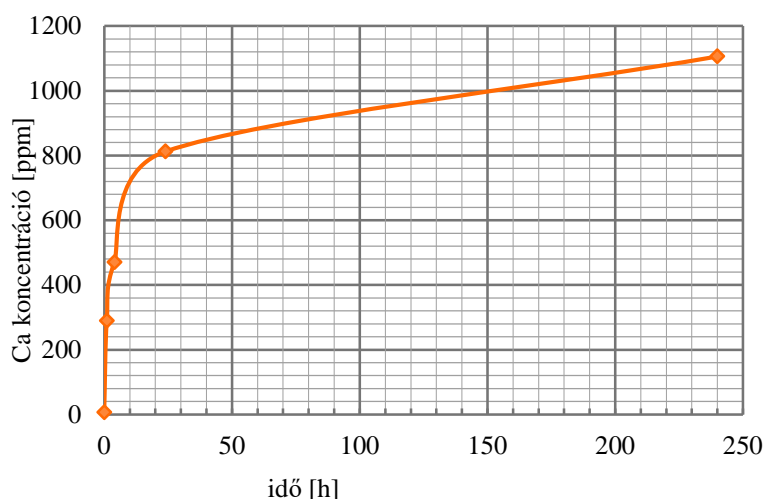


5.15. ábra. Kalcit beoldódási felületek. a) ábra, 15 MPa, 84 °C, 4 nap, b) ábra 15 MPa, 89 °C, 8 nap c) ábra 15 MPa, 89 °C, 8 nap, a porusfluidumba merülő és a csak szén-dioxiddal érintkező felületek közötti különbséget mutatja.

A  $\text{CaCO}_3$  regyensúlyi oldhatóságát már korábban vizsgálták ioncserélt vízben, különböző NaCl koncentrációjú vízben és víz illetve sóoldat különböző nyomású szén-dioxiddal telített fázisaiban a hőmérséklet függvényében. Általánosságban megállapítható, hogy a kalcit oldhatósága csökken a hőmérséklet emelésével és nő az oldott szén-dioxid mennyiséggel [228]. Állandó nyomáson (1,2 MPa) a  $\text{CaCO}_3$  oldhatósága nő NaCl koncentráció növekedésével [229]. A hőmérséklet szempontjából a kalcit oldódása retrográd viselkedést mutat; a növekvő NaCl koncentráció oldhatóság növelő hatását a szén-dioxid folyadékfázis-beli oldhatóságának csökkenésével magyarázzák. A szén-dioxid oldhatóságát állandó nyomáson és hőmérsékleten a sókoncentráció növekedése a kisózási hatás révén csökkenti [229–231], de azt is figyelembe kell venni, hogy a  $\text{CO}_2$  nyomás emelése a folyadékfázis felett állandó ionerősség és hőmérséklet mellett a kalcit oldhatóságának növekedését eredményezi. Ez utóbbi oka véleményem szerint a pH csökkenés lehet, amelynek nagyobb szerepe van a kalcit oldhatóság alakításában, mint a fizikailag oldott szén-dioxid mennyiségnek. Az geológiai értelemben egyszerűnek tűnő

rendszer leírása még egyensúlyi állapotban sem egyértelmű. Olyannyira, hogy folyamatosan jelennek meg újabb kísérleti adatokat és modell számításokat tartalmazó publikációk a gyakorlati szempontból releváns nyomás, hőmérséklet, ionerősség tartományban. Ezeket áttekintve a kalcit oldhatósága 15 MPa nyomás, 90 °C, 5 tömeg% NaCl koncentráció mellett kb. 25-35 mmol/kg (1000-1400 ppm Ca) [228, 232]. Kőzeteken végzett kísérletekben 100 °C hőmérsékleten 8,5 MPa nyomáson 17,6 tömeg%-os sókoncentrációjú sóoldatból 1420-1435 ppm Ca egyensúlyi koncentrációt határoztak meg [233].

Az oldódás sebességét szakaszos reaktorban végzett mintavételezéses kísérletekkel vizsgáltuk (3.3.1. fejezetben található a berendezés és a módszer általános ismertetése). Az eredmények a 5.16 ábrán láthatóak. A görbére illesztett függvény nulla időpont-beli első deriváltjából számítható a kezdeti beoldódási sebesség, ami  $4,5 \cdot 10^{-7}$  mol/m<sup>2</sup>s-nak adódik, ha elfogadjuk a kalcit fajlagos felületre Finneran [234] által megadott 0,016 m<sup>2</sup>/g értéket. Holzheid [226] 150 °C hőmérsékleten és 8,5 MPa CO<sub>2</sub> nyomáson 10<sup>-7</sup> mol/m<sup>2</sup>s beoldódási sebességet közölt, azonos feltételezett fajlagos felület mellett.



5.16. ábra. Az oldott Ca koncentráció változása az idő függvényében. Kevertetett reaktor ( $Re \approx 19000$ ), 15 MPa, 89 °C, CO<sub>2</sub> atmoszféra, 1:10 szilárd:folyadék tömegarány.

Érdekes megfontolni, hogy a kísérletek szén-dioxid injektálás hatására kalcit beoldódást mutatnak, miközben a szén-dioxid hosszú távú tárolásának a feltétele az ásványosodás, elsősorban a kalcit, dolomit kiválás. Ez az eleinte ellentmondásnak tűnő két dolog valójában a számítások és néhány kísérlet szerint is várhatóan bekövetkezik, akár egyidejűleg is, de eltérő helyen [235], pl. hidegebb részen oldódási, melegebb területen kiválási folyamatok [236].

A modellek szerint az injektáláshoz közel a szén-dioxid kiszárítja a kőzetet, várhatóan eróziós hatások ugyan fellépnek, de a víz kiszorítása miatt jelentős reakciók nem várhatóak. A szén-dioxid sapka és a pórusfluidum határán, ahol a szén-dioxid megváltoztatja a pH-t és a kémiai egyensúlyt, a beoldódás számottevő lehet, míg az injektálási helytől messze az ásványosodás lesz a jellemző. Egyes szerzők azt valószínűsítették, hogy a szén-dioxid miatti ásványosodás a zárósapka gáztömörségét csak növeli, míg mások a repedési tulajdonságok változására hívták fel a figyelmet [219, 237–240].

5.1. táblázat. A Swy2 agyagsztenderd jellemző összetétele.

<b>SiO<sub>2</sub></b>	62,9%	<b>Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub></b>	19,6%
<b>TiO<sub>2</sub></b>	0,09%	<b>Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub></b>	3,35%
<b>FeO</b>	0,32%	<b>MnO</b>	3,05%
<b>MgO</b>	3,05%	<b>CaO</b>	1,68%
<b>Na<sub>2</sub>O</b>	1,53%	<b>K<sub>2</sub>O</b>	0,53%
<b>F</b>	0,111%	<b>P<sub>2</sub>O<sub>5</sub></b>	0,049%
<b>S</b>	0,05%		

A fedőkőzetekben az agyagásványok szerepe rendkívül fontos, ezért sztenderd agyagásvány kísérletes vizsgálatát és az eredmények geológiai modellbe való beépítését [XXI] határoztuk el. A kísérletek során Na-montmorillonitot (nemzetközi jelöléssel Swy2, az USA Wyoming államának Crook megyéjében található Newcastle-formációjához tartozó nemzetközi szmektit agyagsztenderd) vizsgáltunk. A sztenderd átlagos kémiai összetételét az 5.1 táblázat mutatja. Az agyag kationcsere kapacitása (CEC) 76,4 meq/100g, fajlagos felülete  $31,82 \pm 0,22$  m<sup>2</sup>/g. A méréseket mintavételezéssel, 10 MPa nyomáson és 80 °C hőmérsékleten végeztük el úgy, hogy az anyagásványt modell pórusfluidumba helyeztük, illetve atmoszférikus és száraz szén-dioxidos referenciakísérleteket végeztünk.

Kísérleti szempontból számos kihívásra kellett megoldást találni. Egyrészt a vizsgált agyagásvány jelentősen megduzzad víz hatására, ezért annak érdekében, hogy a pórusfluidum mintázható legyen 1:35 szilárd anyag:pórusfluidum arányt választottunk. Másrészt a mintavétel során biztosítani szerettük volna ennek az aránynak az állandóan tartását, és hogy a pórusfluidum minták ne tartalmazzanak nyomás alatt még szilárd anyagot, viszont a nyomáscsökkentés (és az ezzel együtt járó hőmérséklet csökkenés valamint szén-dioxid felszabadulás) hatására kiváló szilárd anyag a folyadék mintába kerüljön, hiszen a nyomás alatti rendszerben oldott formában levő komponensek koncentrációjának időbeli változását kívántuk vizsgálni. A szmektit fehér por, amely <2 µm jellemző szemcseméretű por agglomerátuma [241]. Azt tapasztaltuk, hogy víz jelenlétében, keverés hatására az agglomerálódott szemcsék



elválnak, és rendkívül apró szemcsékből álló szuszpenzió keletkezik. Ezért a mérőberendezés nyomás alatti részébe 0,2  $\mu\text{m}$  pórusméretű rozsdamentes szinterezett szűrőt építettünk be olyan módon, hogy a rozsdamentes egység ne érjen bele a kevert zagyba. A szűrő elhelyezésének kritikus szerepe van abból a szempontból, hogy a szilíciumon kívül ekkor minden kation mérési eredménye elfogadhatónak tekinthető (kvarc edényben helyeztük el a zagyot) és az acélból esetlegesen kioldódó vas, króm, molibdén és nikkel nem zavarják a kísérleti eredmények kiértékelését. A szűrő és a zagy között polietilén-tereftalát csövet használtunk. A mintavételezést intenzív keverés mellett végeztük a nyomás szén-dioxid rátáplálással való állandóan tartása mellett (ez utóbbi megegyezik a korábban ismertetett állandó nyomású mintavételezési technikával).

A folyadékminták induktív csatolású plazma atomemissziós spektrometriával meghatározott elemösszetétele látható az alábbi 5.2. táblázatban.

5.2. táblázat. Az atmoszférikus (szobahőmérséklet) és a szén-dioxidos (10 MPa, 80 °C) minták elemösszetétel mg/l mértékegységben.

		t (h)	Ca	Mg	K	Na	Fe	Mn	Si	Al
SWy-2-ATM atmoszférikus nyomás, víz	1	0:53	ND	0,16	7	61	0,21	0,01	2	0,07
		2:35	ND	0,19	11	86	0,02	0,01	3	ND
		20:17	ND	0,28	10	107	0,09	0,01	5	ND
		44:17	2,14	0,40	12	122	0,17	0,03	6	ND
		72:47	0,84	0,47	14	129	0,15	0,01	11	0,04
	2	0:49	ND	ND	2	39	0,07	0,01	1	0,14
		2:28	1,26	0,24	7	74	0,05	0,01	3	0,13
		20:20	ND	0,25	11	106	ND	0,01	5	0,04
		44:20	0,22	0,53	8	124	0,10	0,01	8	ND
		72:40	ND	0,69	13	127	0,18	0,01	13	ND
SWy-2-WCO2 scCO <sub>2</sub> -dal telített víz	3	2:00	73	18	17	348	9	0,65	99	20
		25:35	64	21	20	315	15	0,81	128	29
	4	1:40	61	17	15	279	9	0,52	85	26
		29:10	75	26	17	322	21	0,89	216	56
		75:30	65	20	17	276	23	0,85	142	48
	6	0:30	142	25	32	408	44	0,53	69	20
		23:45	105	21	31	369	24	0,76	58	6
		69:00	85	21	20	356	23	0,77	111	24

Az eredményeink azt mutatták, hogy a modellezés során nem csak a rétegek közti ionok (Na, K) oldódását és szerepét kell figyelembe venni, ami megjelenik egy friss, biotittal végzett vizsgálat eredményeként [242], hanem még a minor szerkezeti ionokét, mint a vas és a mangán is hangsúlyosan figyelembe kell venni a modellalkotáskor.

## 6 Diasztereomer sóképzésen alapuló rezolválások szén-dioxid kicsapószerrel

A szén-dioxid mint apoláris oldószer önmagában csak kis-közepes molekulatömegű (jellemzően <600 g/mol) apoláris vagy szemi-poláris komponenseket tud feloldani. Antiszolvensként, azaz kicsapószerként azonban éppen ellenkezőleg, nagyobb molekulatömegű és/vagy poláris komponensek kicsapására különösen alkalmas.

A szuperkritikus antiszolvens technológiák kutatása először a robbanóanyagok mikronizálásánál került előtérbe [243], később számtalan kutatás készült festékek, polimerek, fehérjék és elsősorban gyógyszerhatóanyagok mikronizálásáról, ahol részletesen vizsgálták a kristályszerkezet és morfológia változását a műveleti paraméterek és a berendezés kialakítása szempontjából. A téma rendkívül sokszínű szakirodalmából az alábbiakat ajánlom: [244–253]. Jellemző a szakterületre, hogy mivel számos kutatócsoport gyakorlatilag egyszerre fejlesztett ki egymással párhuzamosan nagyon hasonló módszereket, valamint ezeket gyakran iparjogvédelemmel is ellátták, azonos vagy nagyon hasonló módszereket több különböző mozaikszóval is megneveznek, a kutatóműhely szokásaitól függően. A legelterjedtebbek: a mikrorészecskék előállítására kiválóan alkalmas a kicsapásos kristályosítás (GAS: Gas Antisolvent Precipitation és félfolyamatos megvalósítása a SAS: Supercritical AntiSolvent Precipitation), a porlasztva szárítás komprimált gázzal és a kicsapásos kristályosítás kombinációja (ASES: Aerosol Solvent Extraction System és SEDS: Solution Enhanced Dispersion of Solids). Ezen kutatások elsődleges célja az volt, hogy adott (ható)anyagot lehetőleg teljes mennyiségében mikrométeres átlagos szemcsemérettel, szűk szemcseméret eloszlással és a preferált morfológiával állítsanak elő. A módszerek alkalmasak sok esetben amorfizálásra is.

A kicsapásos mikronizálás reakcióval [254] vagy extrakcióval is kombinálható. Ez utóbbit újabban antiszolvens extrakciónak [255–257] vagy antiszolvens frakcionálásnak [258–264] nevezik, elsősorban a növényi kivonatok finomításával foglalkozó csoportok, de a korábbi szakirodalom a módszert nem illette külön névvel. A kicsapásos mikronizálás rezolválásra való alkalmazhatóságát Kordikowski, York és Latham [265] írták le először, 1999-ben, az eferdin az eredeti, Pasteur-féle rezolválás szerinti mandulasavval történő diasztereomer sóképzésének mintapéldáján. Az eferdin metanolos oldatához félekvivalens mólarányban adták a rezolválószerrel és az oldatot félfolyamatos (SEDS) berendezésben érintkeztették a szén-dioxid

kicsapószerrel. A nyomás és a hőmérséklet hatást 10 – 30 MPa, illetve 35 – 75 °C tartományban vizsgálták és jelentős hőmérséklet hatásról számoltak be. A kristályosodó só diasztereomertisztasága a körülményektől függően 86 – 93 % tartományba esett. A rezolválás hatékonysága minden esetben meghaladta a hagyományos forrponi etanolból hűtéssel történő diasztereomer kristályosítás hatékonyságát. Szintén ők végeztek először diasztereomer só átkristályosítást, egy átkristályosítási lépésben > 99 % diasztereomertisztaságú só kristályosodott ki. 2007-ben Martín és Cocero [266] leírták a racém mandulasav (*R*)-1-feniletánaminnal való rezolválását GASF módszerrel dimetil-szulfoxid – etil-acetát elegyoldószerből. Vizsgálták az ekvivalens és a félekvivalens sóképzés megvalósíthatóságát. Azt valószínűsítették, hogy a rezolválás eredményességére a nyomás növelése pozitív hatással van, azonban a számításaik szerinti optimum a mérési tartományukon messze kívül esett.

Mi 2011-óta foglalkozunk folyamatosan az antiszolvens diasztereomer sókicsapáson alapuló rezolválások és tisztítások vizsgálatával. Célul tűztük ki, hogy számos mintapélda kidolgozásával és vizsgálatával megértsük a lezajló folyamatokat és általános képet kapjunk arról, hogy mi befolyásolja a rezolválás hatékonyságát [XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII].

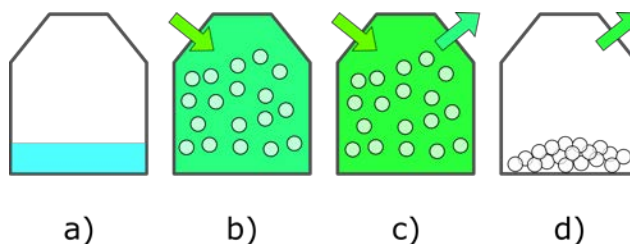
## 6.1 A rezolválási módszer

Az antiszolvens eljárások során a szerves oldószerben feloldott anyag a szén-dioxid antiszolvens hatására csapódik ki. A szén-dioxiddal való érintkezéskor a szén-dioxid beoldódik a szerves oldószer fázisba, ún. expandált oldószer jön létre, amelynek a térfogat-növekedése akár 100-szoros is lehet (dimetil-szulfoxid esetén pl.). Az elegyoldószer oldóképessége töredéke az eredeti oldószerének. Mindeközben a szerves oldószer extrakciója is megtörténik, azaz valamennyi szerves oldószer bekerül a szén-dioxid fázisba. A leggyakoribb, és általunk is minden esetben használt módszer során olyan nyomáson és hőmérsékleten végezzük a kicsapást, amelyen a szerves oldószer és a szén-dioxid korlátlanul elegyedik. Ekkor a nyomás alá helyezés után, megfelelő keveredés esetén, egy homogén fluid fázis és a szilárd kicsapódott só van jelen a kristályosítóban. Egy szakaszos gáz antiszolvens kicsapás (GASF módszer) lépései láthatóak a 6.1. ábrán:

- a) szerves oldószeres oldat elkészítése és betöltése a reaktorba,
- b) nyomás alá helyezés szén-dioxiddal, aminek hatására megjelenik a szilárd fázis,

c) az oldott anyag, ami tartalmazza a szerves oldószert, extrakciója állandó nyomáson és hőmérsékleten szén-dioxiddal,

d) nyomásmentesítés és a szilárd termék kinyerése.

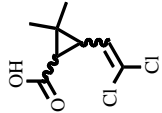
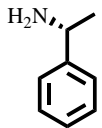
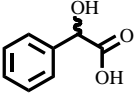
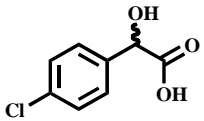
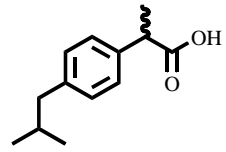
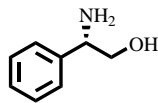


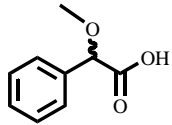
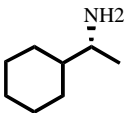
6.1. ábra. A GASF módszer lépései.

A félfolyamatos SASF módszer annyiban különbözik, hogy a szerves oldószert állandó nyomású és hőmérsékletű szén-dioxid ellenáramba permetezzük be. Ekkor a fúvóka kialakítása is fontos szempont. Amikor a szilárd termék már jelentős részét elfoglalja a nyomásálló tartálynak, akkor a szerves oldat áramát leállítjuk és szén-dioxidos mosással végezzük el a nyomásmentesítés előtt az extrakciót, hasonlóan a GASF módszerhez. A SASF eljárás két párhuzamos kristályosítóval kvázi-folyamatossá tehető.

A 6.1. táblázatban gyűjtöttem össze a kidolgozott diasztereomer sóképzésen és antiszolvens kicsapáson alapuló rezolválásokat. A táblázatban feltüntettem a jellemző műveleti körülményeket és a félmólekvalens rezolválószer mennyiség alkalmazásával kapott legjobb eredményeket, valamint a részletes eredményeket tartalmazó publikációkat. Az  $S_R$  itt a Fogassy által definiált szelektivitás [267], a szilárd termék elméleti mennyiségére vonatkoztatott hozama és a diasztereomer tisztaságának szorzata.

6.1. táblázat. A részletesen vizsgált rezolválási rendszerek összefoglalása

Racém sav	Rezolválószer	Jellemző körülmények	Legjobb félmólekvivalems rezolválások	Ref.
<p><i>cisz</i>-permetrinsav, <i>cisz</i>-3-(2,2-dikloroetenil)-2,2-dimetil- ciklopropánkarbonsav (CPS)</p> 	<p>feniletilamin, 1-feniletán- 1-amin (FEA), <i>R</i>- enantiomer</p> 	metanol, 13-17 MPa, 45 °C, <i>R</i> : 9-12	<i>de</i> : 91%, <i>Y<sub>R</sub></i> : 40%, <i>S<sub>R</sub></i> : 0,36	XXII
<p>mandulasav, 2-hidroxi-2-fenilecetsav (MS)</p> 		metanol, 12 MPa, 35 °C, <i>R</i> : 5,4	<i>de</i> : 62% <i>Y<sub>R</sub></i> : 83%, <i>S<sub>R</sub></i> : 0,51	XXVI
<p>4-klórmandulasav, 2-hidroxi-2-(4-klórfeil)-ecetsav (4ClMS)</p> 		metanol, 12 MPa, 40 °C, <i>R</i> : 12	<i>de</i> : 85% <i>Y<sub>R</sub></i> : 62%, <i>S<sub>R</sub></i> : 0,53	XXVIII
<p>ibuprofén, 2-[4-(2-metilpropil)feil]-propánsav (IBU)</p> 		propanol – metanol - etanol, 15 MPa, 45 °C, <i>R</i> : 14-16	<i>de</i> : 60-70-85%, <i>Y<sub>R</sub></i> : 50-70%, <i>S<sub>R</sub></i> : 0,40-0,55	XXIII
	<p>2-feil-glicinol (PhG), <i>S</i>-enantiomer</p> 	metanol, 10 MPa, 35-42,5 °C <i>R</i> :11-12	<i>de</i> : 53-58%, <i>Y<sub>R</sub></i> : 76-82 %, <i>S<sub>R</sub></i> : 0,44	XXVII

Racém sav	Rezolválószer	Jellemző körülmények	Legjobb félmólekvivalens rezolválások	Ref.
<p>2-metoxi-2-fenilecetsav metoxi-mandulasav (MMS)</p> 	<p>ciklohexán-1-amin, <i>R</i>- enantiomer (CEA)</p> 	<p>acetonitril:toluol 1:1, 12 MPa, 40 °C, <i>R</i>: 12</p>	<p><i>de</i>: 54%, <i>Y<sub>R</sub></i>: 78%, <i>S<sub>R</sub></i>: 0,42</p>	<p>XXIV</p>

## 6.2 A nyomás, a hőmérséklet és a segédoldószer mennyiség és minőség hatása

Az antiszolvens kicsapással ellentétben, amikor a szemcseméret szabályozása az elsődleges szempont, rezolválás esetén nemcsak a hatékony kicsapás a fontos, hanem a megfelelő frakcionálás is. Félmólekvalens rezolválás esetén ideális esetben minden diasztereomer só kicsapódik és minden elreagálatlan enantiomer oldatban marad, így az extraktumba kerül. Azonban a szerves oldószer jelenléte miatt a fluid fázisban ezen elegyfázis oldóképessége nagyobb, mint tiszta szén-dioxid esetén, amikor is a szelektív extrakciós követelmény gyakran teljesül (ld 4.1. fejezet). Az alábbiakban a legfontosabb műveleti paraméterek, a nyomás ( $P$ ), hőmérséklet ( $T$ ) és a szén-dioxid és a szerves oldószer mólarányának ( $R$ ) hatását mutatom be antiszolvens frakcionáláson alapuló rezolválások esetében. A szén-dioxid és a szerves oldószer mólaránya helyett az irodalomban gyakrabban alkalmazzák szén-dioxid móltörtet a kiértékelés során. A megközelítés logikus, hiszen a fázisegyensúlyok mérésekor, modellezésékor is az illékonyabb komponens móltörtjét adjuk meg, azonban a szén-dioxidon és a szerves oldószeren kívül még több, nem pontosan ismert koncentrációban oldódó komponens is van a fluid fázisban. A szén-dioxid és a szerves oldószer mólarányát vagy móláramarányát ezzel szemben a bemérésből vagy a betáplálási térfogatáramokból ismerjük, így célszerűbbnek tartom a mólarány használatát az alábbi egyenletek szerint:

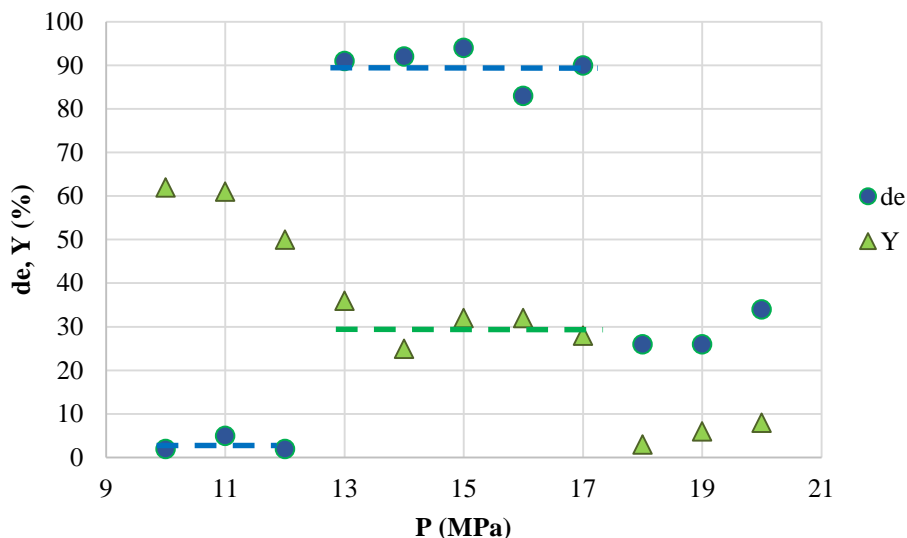
$$R = \frac{n_{CO_2}}{n_o}, \text{ ahol } n \text{ az anyagmennyiség, } o \text{ az oldószert jelöli. } R = \frac{\dot{n}_{CO_2}}{\dot{n}_o} \text{ moláramokkal kifejezve.}$$

A kiértékelés során a diasztereomertisztaság ( $de$ ) a raffinátum tisztaságát adja meg amelyet kapilláris elektroforézis mérésekkel határoztunk meg, a termelés pedig az elméleti maximális diasztereomer só tömegre vonatkoztatott preparatív hozam ( $Y_R$ ). A szelektivitás ( $S_R$ ) a kettő előbbi tag szorzata. Egyetlen esetben definiáltam a termelést a kinyert termék és a teljes bemérés hányadosaként, mégpedig a mólarányhatás vizsgálatoknál, amikor ekvivalensnél nagyobb rezolválószer mólarány esetén az elméleti maximális hozam számítása értelmetlen, különösen az extraktumoknál.

A hőmérséklet hatása a legtöbb vizsgált rendszer esetében sokkal kisebb volt, mint a nyomás vagy az oldószerarány hatása, ezért ezt az utóbbi kettőt mutatom be részletesen, a hőmérséklet-hatás-vizsgálatok eredményei a publikációkban megtalálhatóak.

A CPS-FEA rezolválás esetén az  $R$  értékét 12-15 között változtattuk 15 MPa nyomáson és 45 °C hőmérsékleten, és nem tapasztaltunk számottevő hatást. A nyomás esetében azonban (6.2 ábra) feltűnő a szakadás a diasztereomertisztaság görbéiben a nyomás emelésével. 10-12 MPa

között jó termeléssel racém összetételű só válik ki, 13-17 MPa között kiemelkedő a diasztereomertisztaság (kb 90%) és közel állandó a termelés (kb 30%), míg 18 MPa-tól a termelés közel nulla, csak mosási maradék, ennek megfelelően csekély diasztereomertisztasággal.



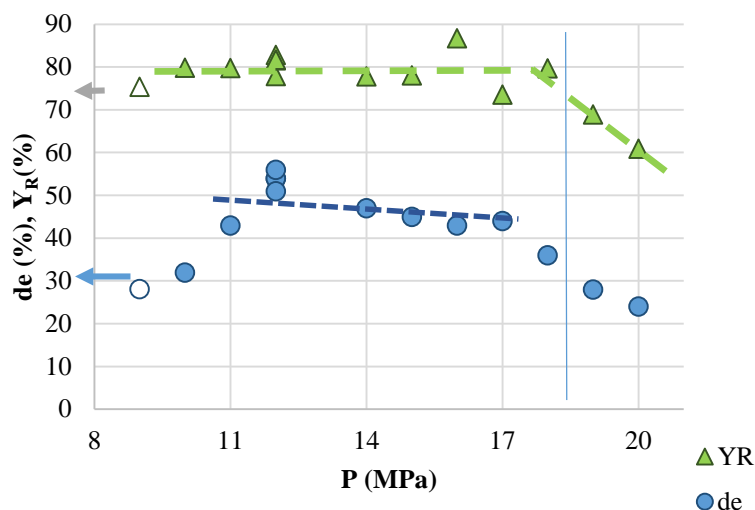
6.2. ábra. CPS-FEA esetén a nyomás hatása a raffinátum diasztereomertisztaságra és a termelésére 45 °C-on. Oldószer: metanol, 5,5 V/V%.

A diasztereomertisztaság ugrásszerű változása a termelés nagyobb mértékű változásával azonos nyomástartományokban történik. Azt feltételeztem, hogy a 12-13 MPa között a kevésbé stabil diasztereomer só oldhatósága ugrásszerűen megnő, ezért oldatba kerül. Ugyanez a jelenség látható a stabilabb só esetében 17 és 18 MPa között, ennél nagyobb nyomáson nem marad szilárd fázis a reaktorban, csak mosási maradék. A kiegészítő mérések eredményeiről a 6.4 fejezetben számolok be.

Az MMS-CEA esetében (6.3. ábra) a hozam széles nyomástartományban állandó és a diasztereomertisztaság is közel állandó 11-17 MPa között. Az üres jelölő olyan mérési pontot jelöl, amely már nedves raffinátumot eredményezett. A 17 MPa feletti nyomástartományban mind a hozam mind a diasztereomertisztaság csökken, ami arra utal, hogy a nyomás emelésével a stabilabb só oldhatósága nagyobb mértékben nő, mint a kevésbé stabil sóé. Megjegyzem, hogy állandó térfogatra vonatkoztatott szerves oldószer koncentráció mellett a kísérleti berendezésben a nyomás emelése együtt jár a szerves oldószer móltört csökkenésével. Míg az előbbi általános esetben az oldhatóság növekedését okozza, az utóbbi a csökkenését. Az állandó

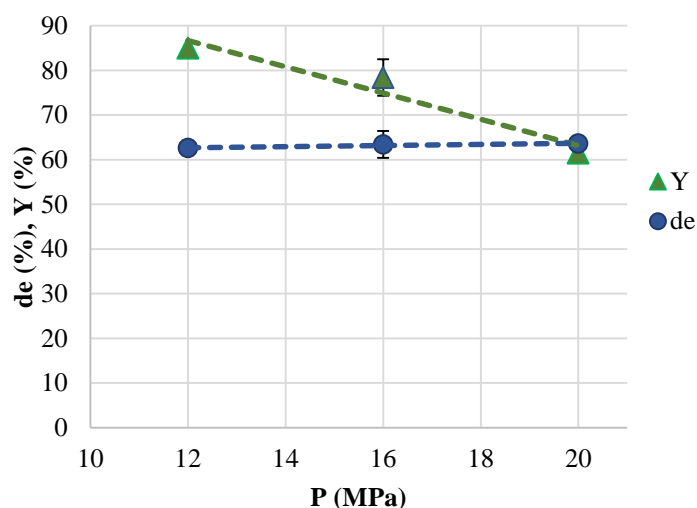


termelés oka feltételezhetően az, hogy mindkét hatás csekély a mérési tartományban és kioltják egymást.

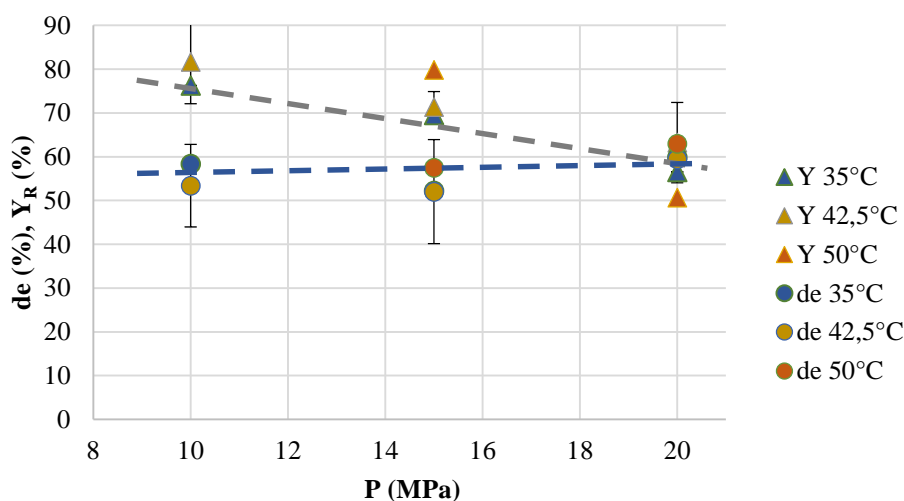


6.3. ábra. MMS-CEA esetén a nyomás hatása a raffinátum diasztereomertisztaságra és a termelésére 40 °C-on. Oldószer: toluol:acetonitril 1:1 elegy, 4,2 V/V%.

A 4ClMS-CEA (6.4. ábra) és az IBU-PhG (6.5. ábra) rezolválások esetén a vizsgált nyomástartományban a hozam a nyomás emelésével csökken, amíg diasztereomertisztaság állandó. A hozam csökkenése (15 illetve 21 % 10 MPa nyomásnövelés hatására) nem nagymértékű. A nyomáshatás vizsgálatokat IBU-PhG esetén három különböző hőmérsékleten is elvégeztük, a hőmérsékletnek nem volt kimutatható hatása és a nyomás és hőmérséklet kölcsönhatása sem kimutatható.

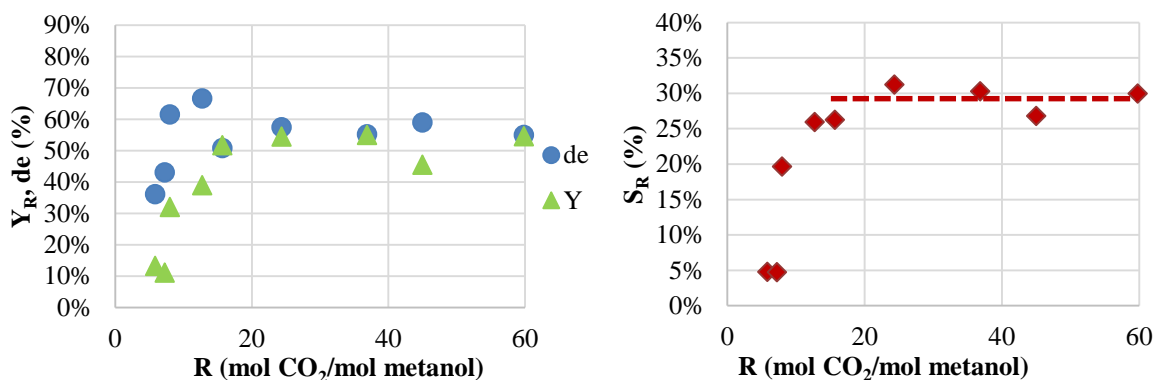


6.4. ábra. 4ClMS-CEA esetén a nyomás hatása a raffinátum diasztereomertisztaságra és a termelésére 40 °C hőmérsékleteken. Oldószer: metanol, 5,4 V/V%.



6.5. ábra. IBU-PhG esetén a nyomás hatása a raffinátum diasztereomertisztaságra és a termelésére különböző hőmérsékleteken. Oldószer: metanol, 5,1 V/V%.

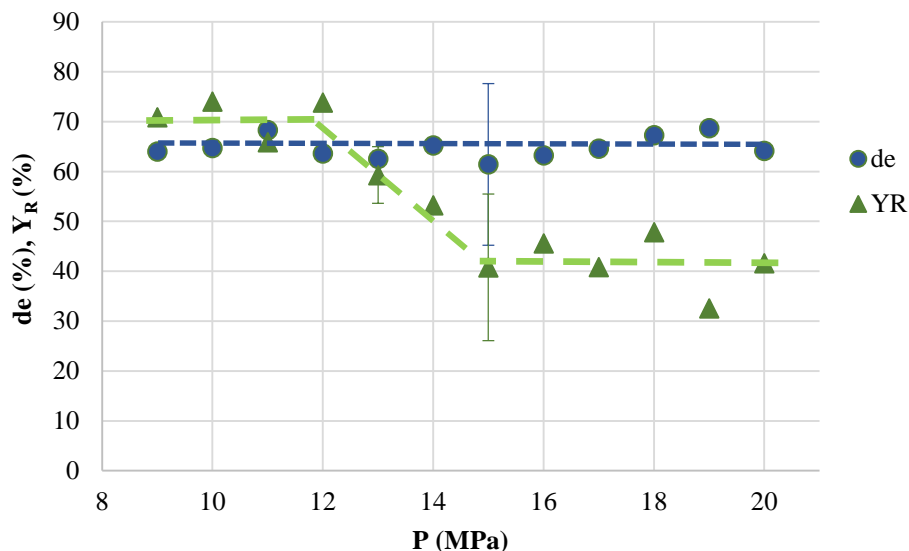
A szén-dioxid:metanol mólarány hatása látható a 6.6 ábrán IBU-PhG rezolválás esetén. Nagyobb szén-dioxid arányok esetén a termelés és a diasztereomertisztaság is állandósul, több szerves oldószer jelenlétében (kisebb R értékeknél) a termelés majd a diasztereomertisztaság is leesik.



6.6. ábra. IBU-PhG esetén a szén-dioxid/metanol mólarány hatása a raffinátum diasztereomertisztaságra és a termelésére (bal) illetve szelektivitásra (jobb) 15 MPa nyomáson és 42,5 °C hőmérsékleten. Rezolválószer mólarány 0,5.

IBU-FEA esetén a fentieknél is részletesebben vizsgáltuk a nyomás (6.7 ábra) illetve szén-dioxid – szerves oldószer mólarány (6.8 ábra) hatását. A diasztereomertisztaság 9-20 MPa nyomástartományban állandó. A termelés 9-12 MPa között kb 70%, 15-20 MPa között kb 40%, 12-15 MPa között lineárisan csökken. Összehasonlítva a 4CIMS-CEA és az IBU-PhG estében

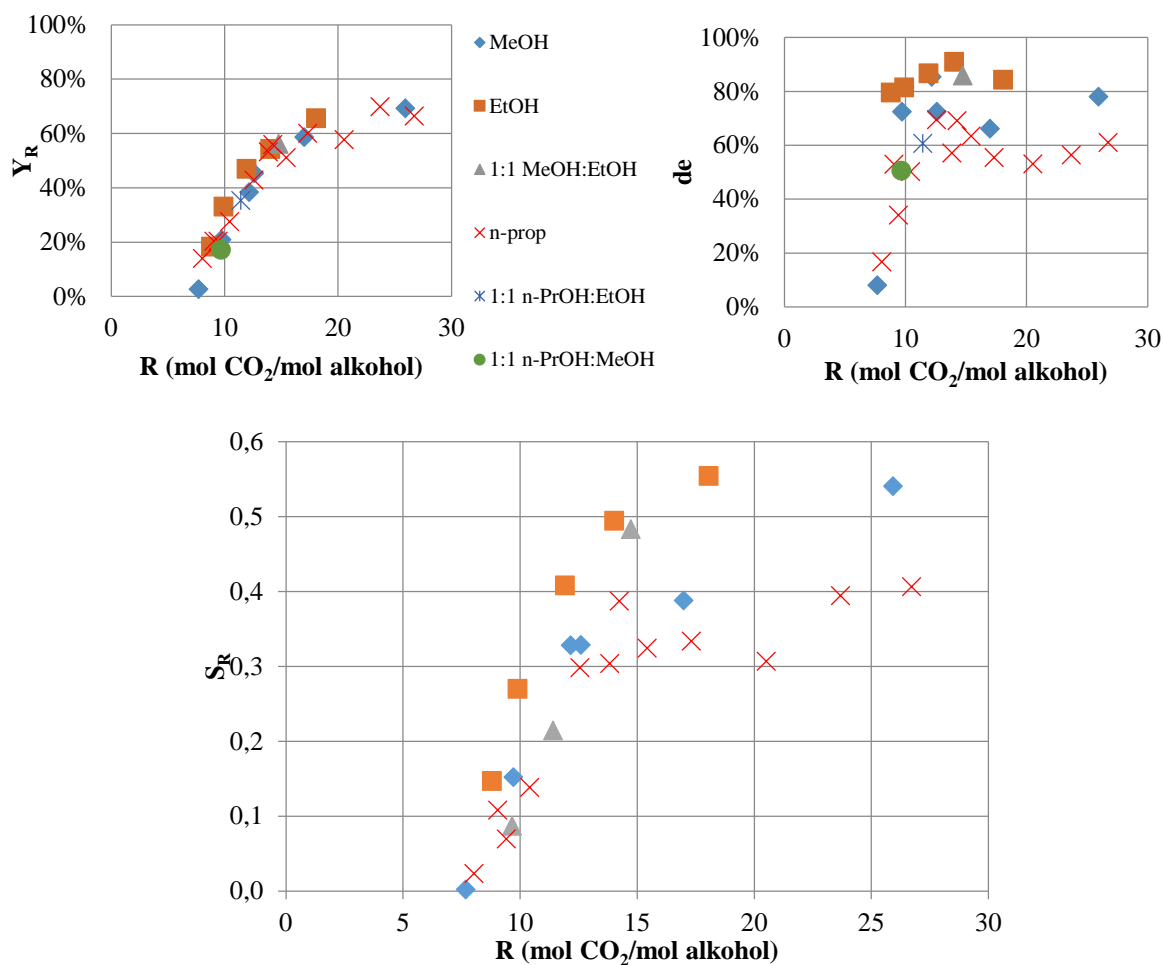
kapott eredményekkel, nem lehet nagy biztonsággal állítani, hogy az előbbi két esetben további részletes vizsgálatok nem hoznának az IBU-FEA esetében tapasztalt szűk tartomány-beli változást, azonban a termelés kisebb mértékű változása és a mérési bizonytalanság miatt a kis nyomás változtatásonkénti mérések elvégzése szükségtelennek tűnt.



6.7. ábra. IBU-FEA esetén a nyomás hatása a raffinátum diasztereomertisztaságára és a termelésére 45 °C-on. Oldószer: metanol, 5,5 V/V%.

Az oldószerarány vizsgálatot IBU-FEA esetében 3 különböző oldószerrel is elvégeztük (metanol, etanol, *n*-propanol). A homológ sort a só lecsökkenő oldhatósága miatt nem érdemes folytatni. A 6.8 ábrán számos fontos dolog is megfigyelhető.

A három oldószer mindegyike esetében a termelés értékek az oldószer mólarány függvényében azonos lefutást mutatnak: 8-as oldószer mólarány alatt diasztereomer só termelés gyakorlatilag nincs (150 mg IBU,  $mr=0,5$ , kb 36 ml reaktortérfogat, 15 MPa, 45 °C mérési beállítások mellett), majd közel lineárisan növekszik kb 11-es oldószer mólarányig, ezután a termelés széles mólarány tartományban állandó. A diasztereomertisztaságot alapvetően az oldószer minősége befolyásolja, az etanol alkalmazása esetén a legmagasabb, *n*-propanol alkalmazása esetén a legalacsonyabb a diasztereomertisztaság, és ennek megfelelően a szelektivitás is.



6.8. ábra. A szén-dioxid – szerves oldószer mólarány hatása a raffinátum termelésére (bal fent) a diasztereomertisztaságra (jobb fent) és a szelektivitásra (lent) IBU – (R)-FEA-nal végzett rezolválásakor ( $mr=0,5$ , 13 MPa, 45 °C).

A bemutatott rendszerek esetében az IBU-PhG, az IBU-FEA és a 4CIMS-FEA viselkedése hasonló a nyomás hatása szempontjából, azaz a diasztereomertisztaságot nem, csak a termelést befolyásolta a nyomás. Ezen vegyületepárok esetén mind a sav, mind a bázis hasonló szerkezetű. Az MMS-CEA viselkedése eltér, azonban ennek a sónak az esetében a másodrendű kölcsönhatások különböznek, hiszen a rezolválószer nem tartalmaz aromás gyűrűt.

A CPS-FEA rendszer teljesen viselkedése elkülönül. Ennek lehet oka az azonos rezolválószer ellenére a sav teljesen eltérő szerkezete, azonban a nyomás hatására változó kristályszerkezet is közrejátszhatott a különleges viselkedésében [XXVI és 6.4. fejezet].

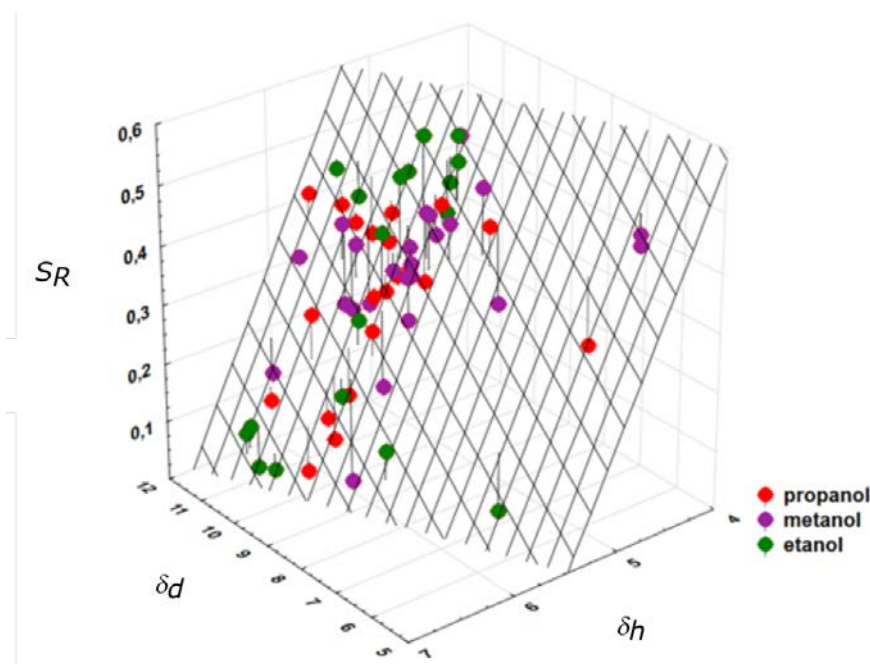
### 6.3 Oldhatósági paraméter

Az antiszolvens frakcionáláson alapuló rezolválás esetén számos paraméter: a rezolválószer minősége és mólaránya, a szerves oldószer minősége és mennyisége, a sókoncentráció, a

nyomás és hőmérséklet mind hatással van a szelektivitásra. Ezen paraméterek hatásának egyenkénti feltérképezése rendkívül sok nagynyomású kísérleti munkát igényel, és ráadásul a rögzített paraméterek melletti mérések esetén a paraméterek közötti kölcsönhatást nem is lehet értékelni. A paraméterek közötti kölcsönhatás ebben az esetben várhatóan fontos, mert a szerves oldószer mennyisége és minősége, a nyomás és a hőmérséklet együtt határozzák meg a fluid fázis oldóképességét.

Az oldhatósági paraméterek alkalmasak arra, hogy a nyomás, hőmérséklet és összetétel oldóképességre gyakorolt hatását egy paraméterként összefoglalják, ezért a polimer- és festékipar mellett, ahol elterjedt az alkalmazásuk, a szuperkritikus oldószereknel is előszeretettel használják az oldhatósági paramétereket. Az alkalmazás alapelve a hasonló a hasonlóval. A szuperkritikus fluidumok esetén az oldhatósági paraméterek számítási módját a 2.1. fejezetben röviden összefoglaltam. Választásunk a Hansen oldhatósági paraméterekre esett. Ezek kombinált formája (HSP) a Hildebrand paraméterrel megegyező értelmű, de a számítása elegyoldószerek esetén jobban ismert. A célunk az volt, hogy olyan modellel írjuk le az IBU-FEA rezolválás esetén félmolekvivalens rezolválószer mennyiség mellett kapott összes mérési eredményt, amely az Hansen oldhatósági paraméter (HSP) vagy annak tagjai ( $\delta_d$ ,  $\delta_h$ ,  $\delta_p$ ) mellett a nyomást és a hőmérsékletet tartalmazza csak, ha szükséges. Bár az oldhatósági paraméterek tartalmazzák a nyomást és hőmérsékletet, az elképzelésem az volt, hogy ezek a szelektivitást nem csak az oldószer oldóképességének megváltoztatásán keresztül, hanem a királis egyensúlyra gyakorolt hatásukon keresztül is befolyásolhatják. A modellillesztés során nehézséget jelentett azonban, hogy a szuperkritikus szén-dioxidra számított Hansen paraméterek értéke nem független egymástól, ahogy 2.4. egyenletben látható számolásból is következik. Szemléletesen is érthető azonban, hogy szén-dioxid – alkohol elegyben a poláris kölcsönhatások elsősorban a H-hidas kölcsönhatások lehetnek, így ennek a két tagnak hasonlóképpen kell függenie a körülményektől. Ennek a gyakorlati következménye, hogy a  $\delta_h$  és a  $\delta_p$  egyikét érdemes csak a modellben megtartani.

A számítások során törekedtünk a legegyszerűbb lineáris modellek kiválasztására, ami alkalmas a rendszer leírására [XXIX]. Mivel azonban fizikai értelmű inkább a Hansen-paraméterek négyzetének van (ld. 2.1 fejezet) minden olyan modellt is illesztettünk, amelyekben a Hansen-paraméterek négyzeti vagy négyzetösszege szerepet. A legegyszerűbb már alkalmas modell a 6.9. ábrán látható, itt csak a  $\delta_d$  és a  $\delta_h$  tagok szerepelnek, a determinációs együttható ( $R^2$ ) értéke 0,74. Az etanol-metanol-*n*-propanol eredmények közös modellel leírhatóak.



$$S_R = 1,799 + 0,073 \cdot \delta_d - 0,3951 \cdot \delta_h$$

$$R^2 = 0,74$$

6.9. ábra. Az IBU-FEA rezolválás szelektivitásának leírása oldhatósági paraméter modellel.

A legjobb modellt akkor kaptuk, amikor a nyomást mint független paramétert is figyelembe vettük. Ekkor a determinisztikus együttható 0,83 és a modell:

$$S_R = 1,83 + 0,133 \cdot \delta_d [\text{MPa}^{1/2}] - 0,446 \cdot \delta_h [\text{MPa}^{1/2}] - 0,00158 \cdot P [\text{MPa}].$$

Az új módszer lehetővé teszi, hogy az egyedi paraméterek vizsgálatakor kapott erősen nem lineáris egyedi paraméterhatások (nyomás, hőmérséklet, oldószerarány, koncentráció, lsd 6.2 fejezet) ellenére közös, lineáris modellel leírjuk és vizsgáljuk a paraméterek szelektivitásra gyakorolt hatását. A modell jó illeszkedése egyrészt alátámasztja azt az elképzelést, miszerint a diasztereomer só kicsapásán alapuló rezolválás során az oldhatósági viszonyok a meghatározóak. Másrészt a kísérletes vizsgálatokkal lefedhető paraméter tér oldhatósági paraméter szempontjából szélső értékeinél, valamint közepes oldhatósági paraméter értéknél végzett lényegesen kevesebb kísérlettel is lehetővé el lehet dönteni, hogy egy új rendszer esetén a lineáris összefüggés fennáll-e. Ha igen, 1-1 rezolválási rendszer hatékonyságának a kísérleti beállításoktól való függése könnyebben feltérképezhető.

## 6.4 A diasztereomer sók oldódása

Az összes rezolválási példánál tapasztalt, elméletinél, azaz a 100%-nál kisebb  $Y_R$  termelések a só oldódására utalnak, amely szuperkritikus oldószerben alapvetően nem várt jelenség. Feltételezésem szerint a sók vagy asszociátumként (ionpárként) oldódhatnak, ekkor adott nyomáson, oldószerösszetételnél és hőmérsékleten állandó oldhatóságot kell kapnunk különböző molarányú sav:bázis bemérések esetén, vagy disszociálnak (akár semleges formára) és ekkor az oldhatósági szorzatnak kell állandónak lennie. Elképzelhető természetesen ezek kombinációja (mindkettő igaz) vagy egyéb mechanizmusok is.

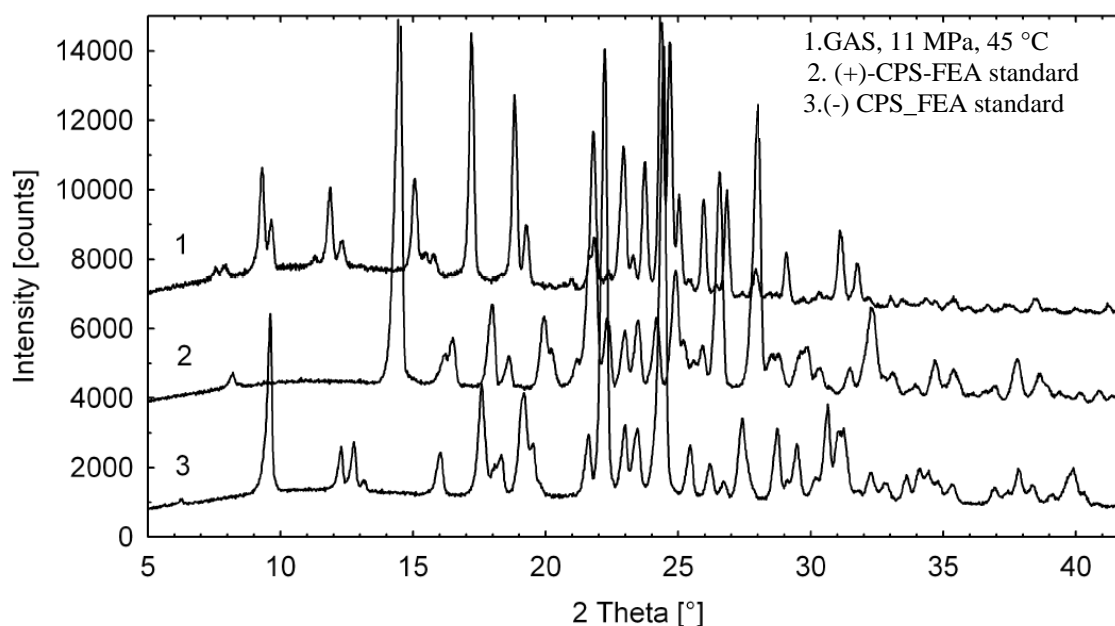
A 6.2 fejezetben, a CPS-FEA rezolválás esetében ugrásszerű változásokat találtunk a nyomás hatásának a vizsgálatakor, amiről feltételeztem, hogy a két diasztereomer só eltérő nyomástartományban való hirtelen oldhatóság növelésével magyarázható. A feltételezést kiegészítő mérésekkel bizonyítottuk (6.2. táblázat). A méréseket egy 36 ml térfogatú reaktorban végeztük, 2 ml metanolban készített oldatból és a kristályosítást követően 2,5 reaktortérfogatnyi szén-dioxidos mosással. A táblázatban az „A” oszlop a félmólekvalens rezolválási kísérleteket jellemzi, a „B” oszlop a félekvalens rezolválószer adagolása mellett diasztereomertiszta sók kristályosítását, a „C” oszlop pedig mólekvalens bemérés mellett a diasztereomertiszta sók kristályosítását. A „B” esetben 10-12 MPa között mindkét diasztereomer só hasonló termeléssel kristályosítható, 13-17 MPa között a (+)-CPS-(R)-FEA só termelése leesik, míg a (-)-CPS-(R)-FEA só termelése nem csökken számottevően. 18 MPa felett mindkét só csak kis mennyiségben marad vissza a reaktorban. Mindez alátámasztja a feltevést. Érdekes azonban a C esetet külön is megfigyelni. Ekkor ugyanis a diasztereomer sók bemérése azonos koncentrációjú volt, mint az A és B esetekben, azonban semelyik nyomástartományban sem kaptunk számottevő mennyiségű kristályos terméket. Azaz ezen bemérési koncentrációk mellett, amennyiben a sav nincsen feleslegben, akkor nincs szilárd formában kivált só termékként, míg feleslegben adagolt sav esetén van, így a só oldódása esetén disszociációt (bomlást) feltételezhetünk, ami meglepő az apoláris oldószerfázis miatt.

A 6.2. táblázatban szürkével jelölt cellára jellemző körülmények között a keletkező kristályos fázis XRD felvétele eltért a többi esetétől, ahol minden esetben az atmoszférikus referencia sókra jellemző csúcsokat, illetve azok elegyét láttuk a felvételeken.

6.2. táblázat. Kiegészítő mérések az CPS-FEA esetén az oldhatósági viszonyok nyomásfüggésének tisztására.

	A	B		C	
<b>mr</b>	0,5	0,5		1	
<b>nCPS (mmol)</b>	0,62	0,62		0,31	
<b>nFEA (mmol)</b>	0,31	0,31		0,31	
<b>CPS konfiguráció</b>	racém	(+)	(-)	(+)	(-)
<b>Y<sub>R</sub> 10-12 MPa</b>	50-65%	40%	47%	<10%	
<b>Y<sub>R</sub> 13-17 MPa</b>	25-36%	8-14%	30-48%		
<b>Y<sub>R</sub> 18-20 MPa</b>	<10%	<10%	15%		

A 6.10 ábrán a 11 MPa nyomáson racém savból kiinduló rezolválás diffraktogramja látható a referenciákkal összevetve. Ez a tapasztalat felveti annak a lehetőségét, hogy a 6.2. táblázatban bemutatott eredmények ellenére a 12-13 MPa nyomástartományban megfigyelt diasztereomertisztaság ugrás nem csak az instabilabb só oldódásának növekedése, hanem a kialakuló eltérő kristályszerkezet, és ebből következő eltérő oldhatóság miatt is lehet.

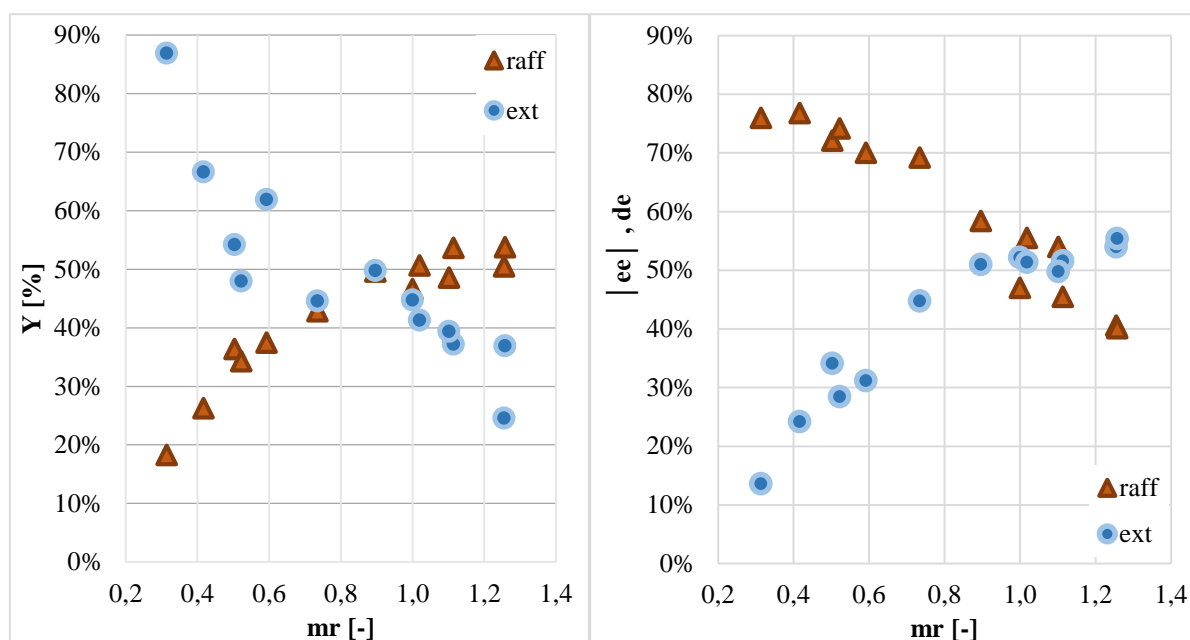


6.10. ábra. CPS-FEA esetén a a 11 MPa 45 °C-on kristályosított raffinátum XRD felvétele a referencia sókéval összehasonlítva. Oldószer: metanol, 5,5 V/V%.

A továbbiakban bemutatott mintapéldák esetén egyikénél sem tapasztaltunk kristályszerkezeti változást a paraméter hatás vizsgálatok során.

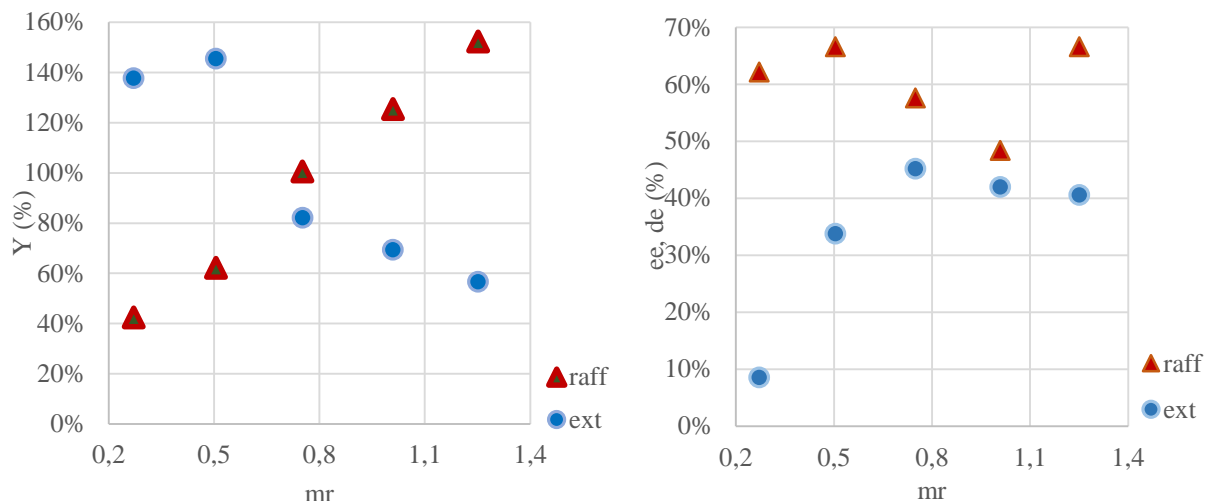


Az IBU-FEA és az IBU-PhG rezolválások ekvivalensnél nagyobb rezolválószer molarány mellett is lehetségesek. A 6.11. ábrán ibuprofén (*R*)-1-feniletánaminnal metanol oldószerből végzett GASF rezolválása példáján látható a rezolválószer molarányának a hatása a termelésre (bal ábra) és a raffinátum diasztereomer illetve az extraktum enantiomertisztaságára (jobb ábra). A rezolválás hatékony nem csak félmolekvivalens, de ekvivalens molarány felett is. Ekvivalens molarány felett a tisztaságok már csak kismértékben változnak.



6.11. ábra. IBU-FEA rezolválása esetén az rezolválószer molaránya és frakciók termelése (bal) valamint a raffinátum diasztereomertisztasága és az extraktum enantiomertisztasága (jobb) közötti összefüggés (13 MPa, 45 °C, 5,4 V/V% metanol).

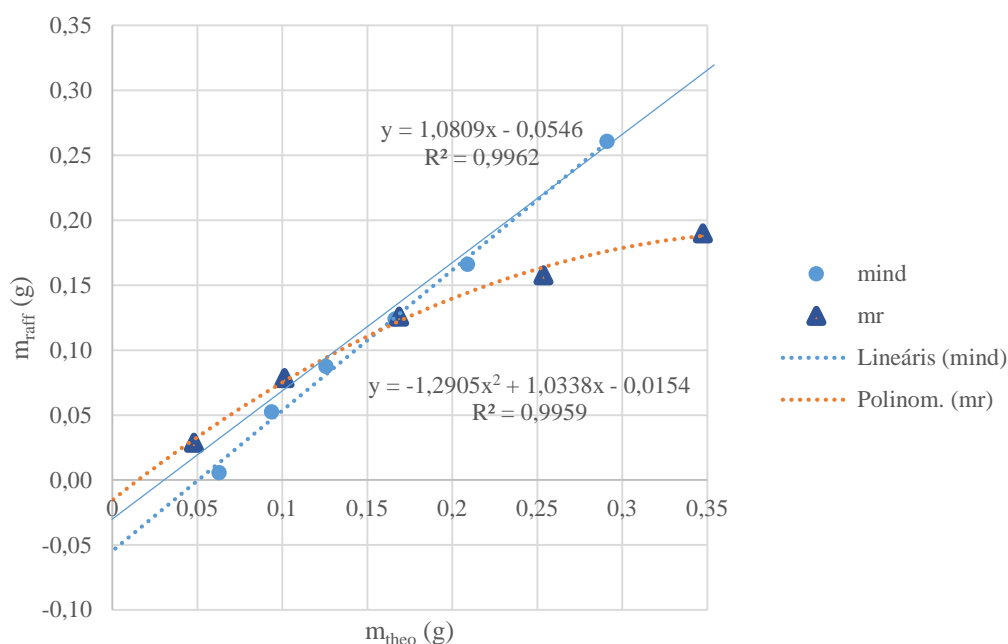
Az IBU-FEA esetén tapasztalt rezolválószer molarány hatáshoz hasonló az IBU-PhG rendszer viselkedése is, azonban feles molaránynál nagyobb rezolválószer mennyiség alkalmazása esetén az IBU-PhG diasztereomer só termelése nagyobb. (6.12. ábra).



6.12. ábra. IBU-PhG rezolválása esetén az rezolválószer molaránya és a raffinátum diasztereomertisztasága és az extraktum enantiomertisztasága (jobb) valamint termeléseik (bal) közötti összefüggés (15 MPa, 42,5 °C, 5,4 V/V% metanol).

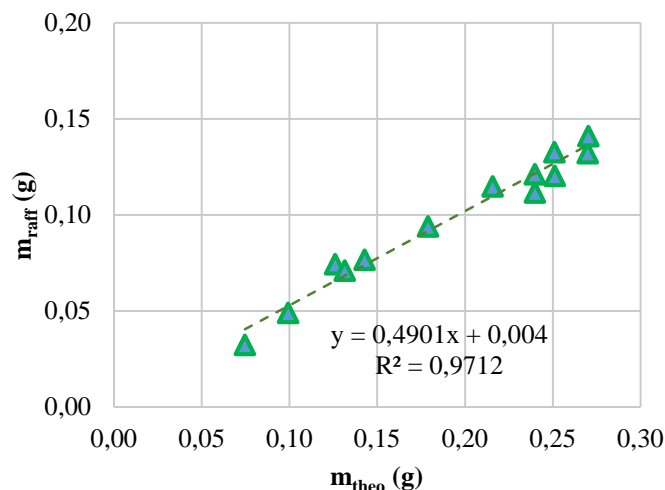
IBU-PhG esetében végeztünk méréseket különböző bemérési koncentráció, de állandó, félmolekvivalens rezolválószer molarány mellett, a bemérés növelésével. Az eredmény az alábbi, 6.13 ábrán látható. Az elméleti diasztereomer só tömegének ( $m_{\text{theo}}$ ) növekedésével azonos mértékben (közel 1-es meredekségű egyenes szerint) nő a kinyert raffinátum tömege is. Az egyenes tengelymetszete -0,0546 g, ennyi a feloldódott só tömege 15 MPa nyomáson és 42,5 °C hőmérsékleten,  $R=12$  oldószerarány mellett. A háromszög jelölők 0,25-0,75 rezolválószer molarány alkalmazásával állandó ibuprofén bemérés mellett készült mérőszorozat eredményei, míg a kerek jelölők fél molekvivalens rezolválószer alkalmazása mellett növekvő ibuprofén és PhG bemérésekkel készült mérőszorozat eredményeit mutatják. Látható, hogy a két mérési sorozat azonos beállítása közel egybeesik, annak ellenére, hogy a mérések között egy év telt el. A két mérési sorozat eltérő trendet mutat. A molarány hatás vizsgálat eredményeire (háromszög jelölő) másodfokú függvény illeszkedik, amelynek kissé negatív y tengelymetszete van. A mérési pontokra origón áthaladó másodfokú függvény is illeszthető. Az állandó félekvivalens molarány mellett növekvő IBU és PhG bemérésekkel végzett mérőszorozat esetében (kerek jelölő) egynél kissé nagyobb meredekségű, negatív y tengely metszetű egyenes illeszkedik jól. A folytonos vonal egy egyes meredekségű, a közös ponton áthaladó egyenes (segédvonal). A negatív y tengely metszetek nem elhanyagolható sóoldhatóságot (ionpárként való oldódási mechanizmust) sugallnak. Ezzel szemben az, hogy az állandó molarányú mérések a segédvonal felett futnak nagyobb elméleti raffinátum tömeg

esetén azt jelenti, hogy több raffinátumot kapunk, mint ha állandó lenne a só oldhatósága. Eközben a változó molarányú mérési pontok ebben a tartományban a segédvonal alatt találhatók. A jelenség magyarázata a só disszociációja lehet, azaz a növekvő bemérés és állandó molarány esetén az oldott ibuprofén mennyisége nőtt, ezzel visszaszorította a só disszociációját/bomlását, míg az állandó ibuprofén bemérések és növekvő rezolválószer molarány esetén csökkent az ibuprofén felesleg, azaz nőtt a disszociáció/bomlás.



6.13. ábra. IBU-PhG ( $mr=0,5$ ,  $P=15$  MPa,  $R=12$ ,  $T=42,5$  °C) állandó rezolválószer molarány mellett a kinyert raffinátum tömeg és az elméleti diasztereomer só tömeg közötti összefüggés, 36-37 ml-es reaktortérfogatoknál, háromszoros reaktortérfogatnyi széndioxiddal való mosás esetén.

Az alábbi, 6.14. ábrán az IBU-FEA esetében a bemért elméleti diasztereomer tömeg ( $m_{\text{theo}}$ ) függvényében ábrázoltam a kapott raffinátum tömeget ( $m_{\text{raff}}$ ). A méréseket állandó ibuprofén bemérés mellett végeztük, azaz az elméleti diasztereomer tömeg növekedését a hozzáadott rezolválószer mennyiség növekedése okozza, ami ezzel párhuzamosan a szabad, oldott ibuprofén mennyiség csökkenését is jelenti. Látható, hogy a két tömeg (valós vs. elméleti raffinátum tömeg) között közel az origón áthaladó, 0,49 meredekségű lineáris kapcsolat van, azaz, ha nagyobb az elméleti diasztereomer tömeg, akkor ezzel arányosan több az extrahált (oldatba került) diasztereomer só mennyisége is (51%-a az elméleti só tömegnek), ami a disszociációs hipotézist támasztja alá.



6.14. ábra. IBU-FEA rezolválása esetén az elméleti diasztereomer só tömeg és a kinyert raffinátum tömeg közötti összefüggés savfelesleg vagy mólekiválens bemérések esetén (13 MPa, 45 °C, 5,4 V/V% metanol).

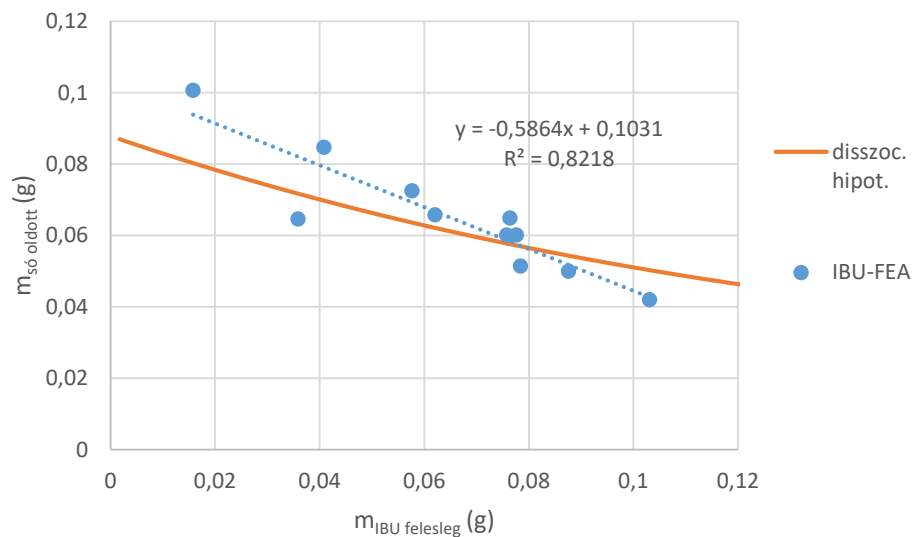
Feltételezve, hogy

- az oldhatósági szorzat (oldott sav és bázis koncentráció szorzata) állandó nyomáson, hőmérsékleten és oldószerarány mellett állandó,
- az oldott bázis koncentrációja savfelesleg alkalmazása esetén megegyezik a „disszociált” sav koncentrációjával (azaz a bázis önmagában nem oldódik számottevően),
- az oldott só tömege megegyezik az elméleti diasztereomer tömeg és a mért raffinátum tömeg különbségével (azaz a konverzió teljes, nincs veszteség a raffinátumban),

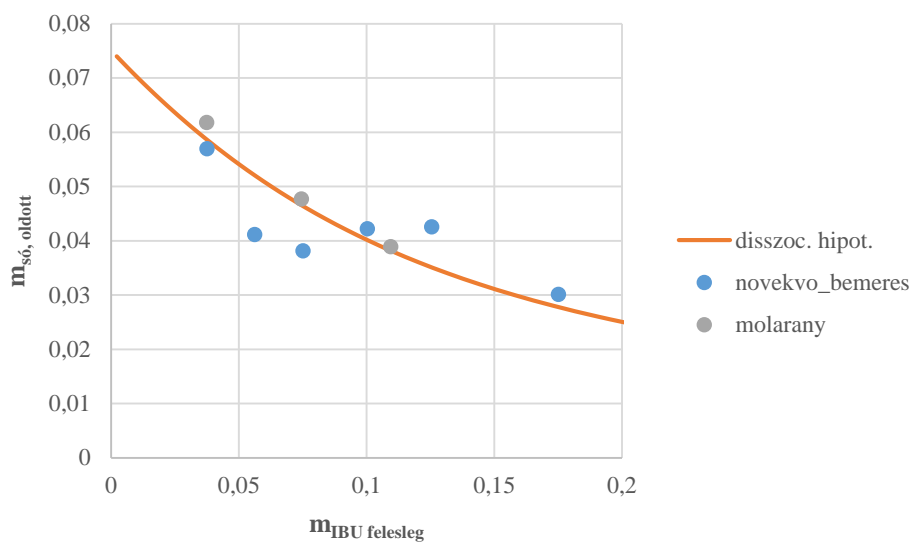
levezethető, hogy:

$$m_{\text{felesleg}} = \frac{b}{m_{\text{só,oldott}}} - m_{\text{só,oldott}}, \text{ ahol } b \text{ illesztett konstans.}$$

Az IBU-FEA rendszer esetén illesztett függvény és a mérési pontok láthatóak a 6.15. ábrán. Az IBU-PhG mérések esetén az illesztés a 6.16. ábrán látható. Az 6.16. ábrán különböző színnel jelöltem a rezolválószer molarányának változtatásával és a félmólekiválens rezolválószer mellett bemérési koncentráció változtatással kapott eredményeket. Az illeszkedés nem tökéletes egyik esetben sem. Egyértelműen látható az ábrán, hogy a növekvő savfelesleg (ami még az oldhatósági határa alatt van az ibuprofénnek) csökkenő sókioldódást eredményez mindkét rezolválás esetén.



6.15. ábra. IBU-FEA rezolválása esetén az számított feloldott só tömeg és a bemért ibuprofén felesleg közötti összefüggés savfelesleg esetén (13 MPa, 45 °C, 5,4 V/V% metanol).  $b=0,00772$ .



6.16. ábra. IBU-PhG rezolválása esetén az számított feloldott só tömeg és a bemért ibuprofén felesleg közötti összefüggés savfelesleg esetén (15 MPa, 42,5 °C, 5,4 V/V%).  $b=0,00563$ .

## 7 Nagy enantiomertisztaságú szilárd termékek előállítása szuperkritikus szén-dioxiddal

A szuperkritikus szén-dioxid néhány fontos előnye, miszerint:

- a szilárd termékben csak nyomokban marad vissza, és ez a mennyiség nem jelent egészségi kockázatot;
- a szerves oldószerek maradványait eltávolítja az extrakciós során a szilárd termékből, ezzel elősegíti a határértékek biztosítását;
- valamint hogy a mikronizálási hatás révén nagy fajlagos felületű ezért könnyebben oldódó termékeket eredményez;

mind akkor a legfontosabbak, ha a végtermék állítható elő a szén-dioxidos technikával. A bemutatott rezolválásokban enzimkatalízissel (4.2. fejezet) állítottunk elő >99,8% tisztaságú termékeket, azonban ezek többnyire a szuperkritikus lépés után még további feldolgozást igénylő elegyek. A diasztereomer képzésen alapuló rezolválások esetén (6. fejezet) egy rezolválási lépésben még a legjobb mintapéldák (pl. CPS-FEA) diasztereomertisztasága is elmaradt a kívánatostól.

Kiemelkedő fontosságú tehát, hogy enantiomerkeverékek továbbtisztítására, szkalemikus keverékek tisztításra alkalmas módszereket dolgozzunk ki szuperkritikus szén-dioxidos technikákkal, és felderítsük ezek elméleti hátterét.

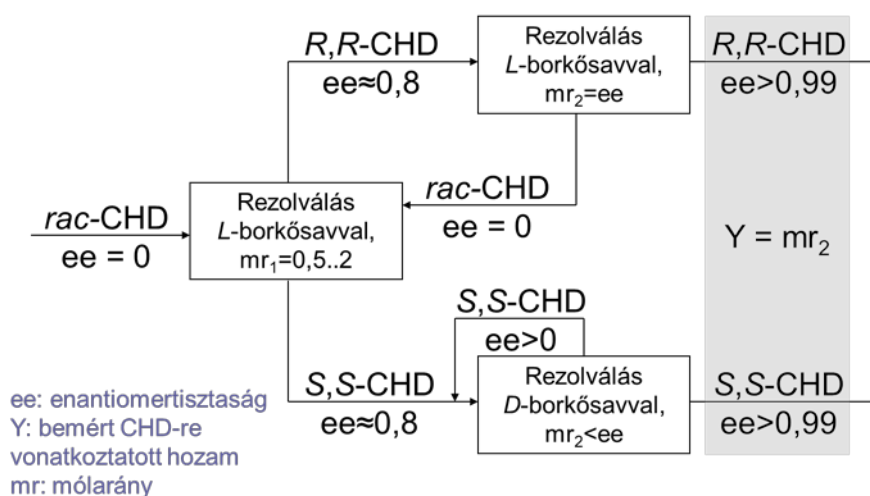
### 7.1 Enantiomerkeverékek tisztítása mólekvalensnél kevesebb királis reagenssel

Enantiomerkeverékek enantiomertisztaságát, hasonlóan a rezolváláshoz, királis reagenssel való só vagy komplexképzéssel is növelhetjük. Ekkor a nem racém királis vegyületet mólekvalensnél kevesebb optikailag aktív rezolválószerrel reagáltatjuk, és ennek eredményeképpen két különböző enantiomer (diasztereomer) tisztaságú frakciót állítunk elő. Újrarezolválásnak nevezhetjük a lépést, ha az enantiomerkeveréket is rezolválással állítottuk elő, jellemzően azonos királis reagens segítségével, de ez nem szükségszerű: a módszer aszimmetrikus szintézis nem enantiomertiszta termékei esetén is használható. Az alábbiakban két eltérő módszert és megközelítést mutatok be.

#### 7.1.1 *Komplekképzést követő szuperkritikus szén-dioxidos extrakció*

A CHD kétlépcsős frakcionáláson alapuló rezolválását a 4.1.1.1. fejezetben mutatom be. A munka meghatározó felfedezése volt, hogy a borkósav csak az egyik CHD enantiomerrel képez

komplexet. Ez az eredmény adta az ötletet, hogy ha az (*R,R*)-CHD-ben dús elegy újrezolválását az enantiomer felesleggel megegyező mennyiségű (*R,R*)-borkőssavval (ebben az esetben  $mr=0,8$ ) végezzük, akkor az első frakcióban racém CHDt, a második frakcióban pedig enantiomertiszta CHDt kapunk. Ha a rezolválószer mennyisége kevesebb, mint a feleslegben levő enantiomer mólszáma, akkor az első lépésben is enantiomerkeveréket kapunk. A Marckwald-szabálynak megfelelően az (*S,S*)-CHD tisztítása (*S,S*)-borkőssavval végezhető el. A racém CHD az első rezolválási lépésbe, az enantiomerkeverék a második lépésbe vezethető vissza a 7.1. ábrán szemléltetett módon. Az alkalmazott rezolválószerek minden lépésben újra felhasználhatók, amit kísérletesen bizonyítottunk.



7.1. ábra. A CHD komplexképzéses újrezolválásának folyamatábrája.

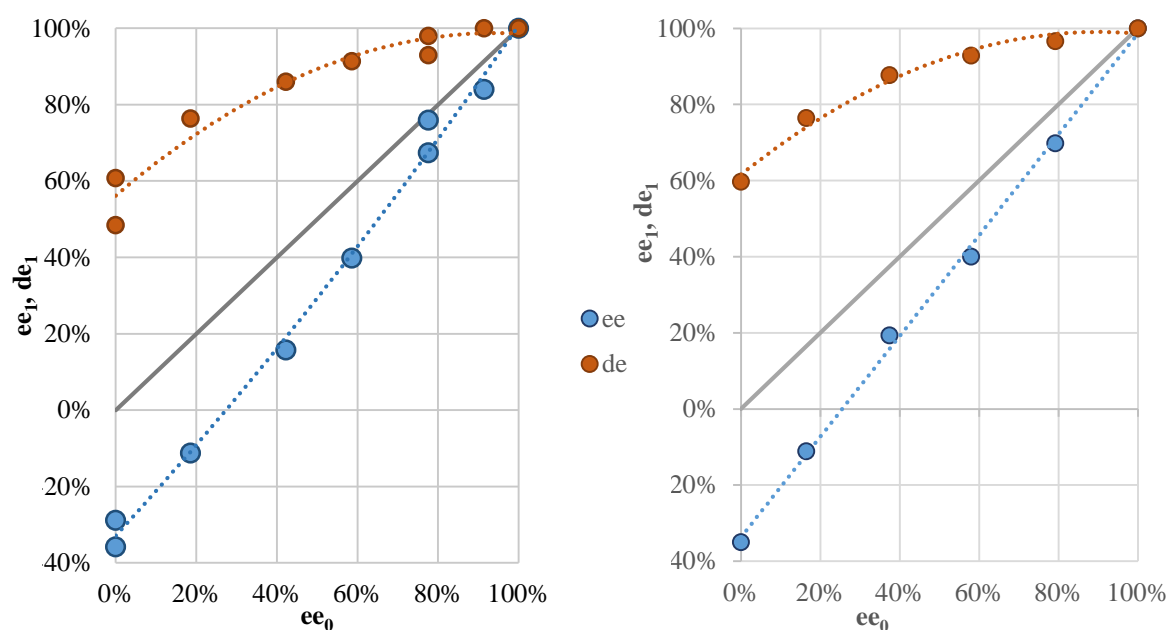
### 7.1.2 Enantiomerkeverékek félmólekulivalens rezolválása antiszolvens frakcionálással

Az újrezolválás abból a szempontból előnyös, hogy az elreagálatlan enantiomerkeverék és a só (komplex) oldhatósága között lényegesen nagyobb a különbség, mint a diasztereomer sók oldhatósága között. Más szempontból viszont, ha a diasztereomer sót már egyszer előállítottuk, annak az átkristályosítása sokkal kevesebb műveletet igényel, amennyiben a szelektivitás elegendően nagy. A diasztereomer sók átkristályosítására a 7.2 fejezetben mutatok be mintapéldákat, ebben az alfejezetben a félekiválens sóképzés nyújtotta lehetőségeket mutatom be.

Maga az újrezolválás ötlete szuperkritikus szén-dioxid oldószerrel nem új, néhány mintapéldán a kutatócsoport korábban már bemutatta a lehetőséget vákuumbepárlásos mintaelőkészítést követő szuperkritikus szén-dioxidos extrakcióval [85, 268]. Azonban

korábban a teljes diasztereomertisztaság tartományban nem készültek továbbtisztítási vizsgálatok.

IBU-FEA [XXV] illetve IBU-PhG [XXVII] rezolválások vizsgálatához kapcsolódóan megvalósítottuk az IBU enantiomerkeverékek továbbtisztítását félmólekvalens mennyiségű rezolválószerrel alkalmazó újrezolválással mindkét esetben, GASF módszerrel. Praktikus okokból, mivel az ibuprofén *S*-enantiomerje könnyebben beszerezhető, *S*-FEA illetve *R*-PhG rezolválószerrel alkalmaztunk, éppen ellenkezőleg, mint a 6. fejezetben bemutatott munka során. A termék enantiomer- illetve diasztereomertisztaság a kiindulási enantiomertisztaság függvényében ábrázolva látható a 7.2. ábrákon. A termelés értékek nem függtek a kiindulási tisztaságtól. Az *ee* az extraktumban kinyert ibuprofén enantiomertisztaságát, a *de* a raffinátumban kinyert só diasztereomertisztaságát jelöli. Összesen 3 rezolválási lépéssel mindkét esetben el lehet jutni a >98% diasztereomertisztaságig.

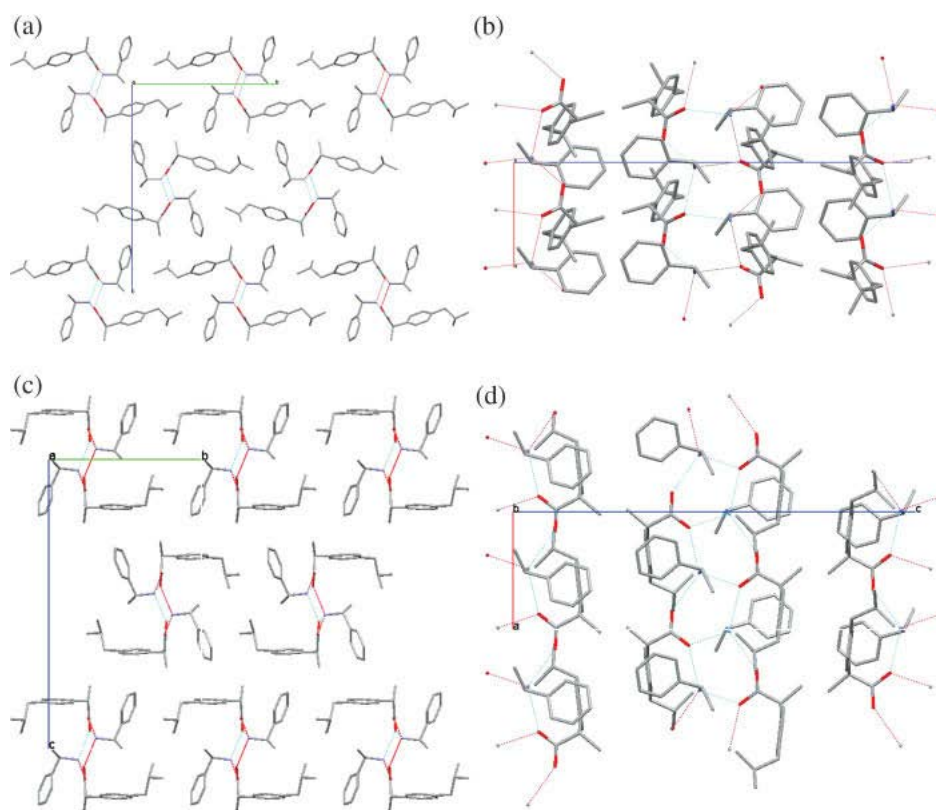


7.2. ábra. Az IBU-FEA (bal, 13 MPa, 45 °C,  $R=12$ ) és IBU-PhG (jobb, 15 MPa, 42,5 °C,  $R=12$ ) metanolból, fél mólekvalens rezolválószerrel végzett kísérletei.

Az IBU-FEA és az IBU-PhG rezolválások minden szempontból rendkívül hasonlóak, mind szelektivitás, mind a 6. fejezetben bemutatott paraméter hatások szempontjából. A továbbtisztítási diagramjaik gyakorlatilag azonosak. Mindennek a háttérében a kémiai hasonlóságuk lehet. Az amin csoport és a másodrendű kölcsönhatás szempontjából lényeges aromás gyűrű azonos távolságra és térszerkezetben van a két rezolválószerben. Az IBU-PhG kristályszerkezete nem ismert, de az IBU-FEA mindkét diasztereomerjének előállítottuk az



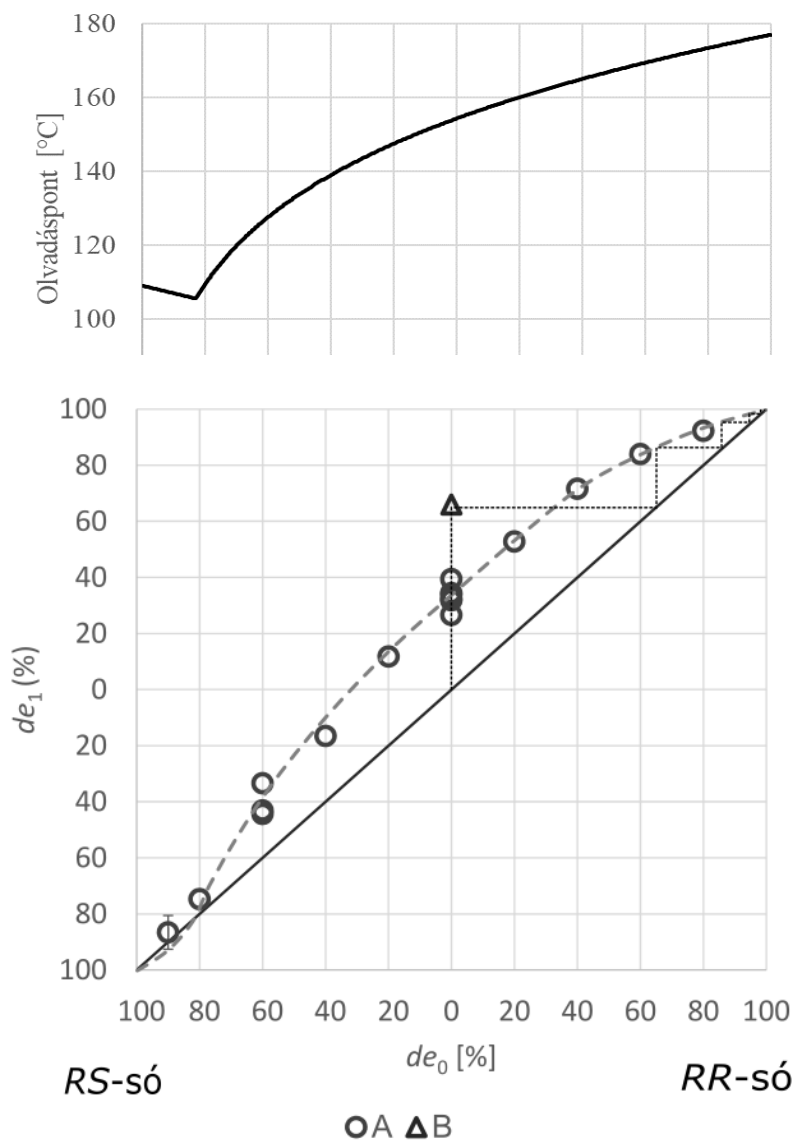
egykristályát, a szerkezeteket Bombicz Petra (MTA KKKI) és munkatársai fejtették meg [XXX]. A szerkezetek alapján (7.3. ábra) a FEA szabadon álló  $\text{CH}_3$  csoportja nem jelentős a szerkezet kialakításában, a kristályszerkezetet hidrogén-híd hálózat stabilizálja. Elképzelhető, hogy az IBU-PhG esetében is azonos másodrendű kölcsönhatások felelősek a szerkezet kialakításáért, hiszen a két rezolválási rendszerben a kölcsönhatásokban részt vevő molekula részek térszerkezete azonos. Ennek igazolása azonban további vizsgálatokat igényelne.



7.3. ábra. Az IBU-FEA egykristály szerkezete. a)  $(R,R)$ -só az  $a$  kristallográfiai tengely felől. Az oszlopok merőlegesek a képre; b) az  $(R,R)$ -só a  $b$  kristallográfiai tengely felől. Láthatóak a párhuzamos oszlopok; c)  $(R,S)$ -só az  $a$  kristallográfiai tengely felől; d) az  $(R,S)$ -só a  $b$  kristallográfiai tengely felől.

## 7.2 Diasztereomer sók tisztítása antiszolvens frakcionálással

Bármely diasztereomer sóképzésen alapuló módszert nézzük is, a kristályos fázis mólekvalens diasztereomer só tartalmaz. Az atmoszférus diasztereomer só kristályosításon alapuló rezolválások esetén olyan mértékben elterjedt a keletkező só átkristályosítása, hogy gyakran a tisztaságot csak a többszöri átkristályosítás utáni termékre adják meg. Az átkristályosítással való tisztítás gazdaságos, egyszerű, ezért logikus első választás továbbtisztítási igény esetén.



7.4. ábra. MS-FEA só olvadáspont diagramja (felső ábra, Ebbers és mtsi alapján [269]) és (alsó ábra) antiszolvens frakcionáláson alapuló kicsapása (12 MPa, 35 °C,  $R=7,2$ , metanol).  
A: mólekvivalens rezolválószer, B: félmólekvivalens rezolválószer.

Munkánkat megelőzően az irodalomban egyetlen cikk volt megtalálható, amely diasztereomer só átkristályosítását egyáltalán megemlíttette szuperkritikus antiszolvens módszerrel, azonban részletes vizsgálatot nem folytattak.[265]

A 7.4 ábrán a MS-FEA [XXVI] só esetében a kiindulási diasztereomertisztaság függvényében látható a raffinátum diasztereomertisztasága. A kerek jelölők a mólekvivalens kristályosítást, a háromszög jelölő a félekvivalens rezolválást jelöli, a lépcsők az mutatják, hogy a félmólekvivalens első rezolválási lépés után további 3 átkristályosítás szükséges a >99%

diasztereomertisztaság eléréséhez *RR* só esetén. Az (*S,R*)-só tiszta formában nem nyerhető ki. Ha az (*S*)-MS-re van szükség, (*S*)-FEA-val való munka javasolható.

A 7.5 ábrán a kiindulási diasztereomertisztaság függvényében ábrázoltam a kristályos raffinátum diasztereomertisztaságát 4CIMS-FEA só [XXXI] átkristályosításának vizsgálata esetében GASF módszerrel (16 MPa, 40 °C, metanol). Az ábra felső részén az atmoszférikus olvadáspont fázisdiagram látható. Az atmoszférikus olvadási eutektikum összetétele és az átkristályosítással való tisztítás határa közelítőleg megegyezik.

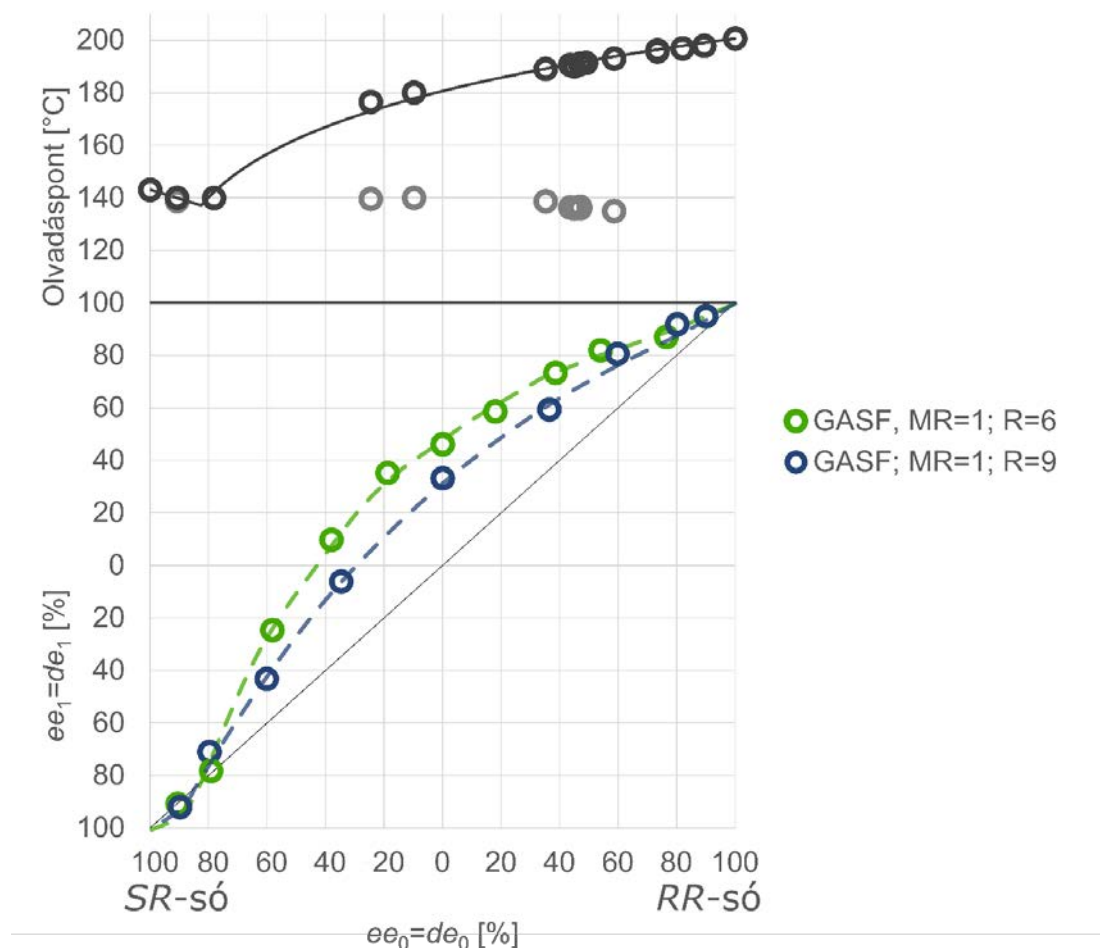
A megfigyelés korrelál azzal, amit Faigl és mtsi [270] az atmoszférikus átkristályosításoknál tapasztaltak, azonban véleményem szerint korántsem egyértelmű, hogy a szuperkritikus antiszolvens módszerekkel elvárható volt azonos eredmény. Egyrészt az antiszolvens kicsapás esetében pillanatszerű a szilárd fázis képződése, a kinetikus hatások meghatározóak lehetnének. Másrészt szuperkritikus szén-dioxid estében az olvadáspont csökkenés ismert jelenség, ami az eutektikum helyét megváltoztathatná. Az utóbbi vizsgálatára jelenleg is folyamatban vannak nagynyomású olvadáspont méréseink, amelyek előzetes eredményei alapján úgy tűnik jelentős (5-20 °C) szén-dioxid nyomástól függő olvadáspont csökkenés ellenére az eutektikus olvadáspont helyzete, az eutektikus összetétel számottevően nem változik.

A 7.5 ábrán két különböző oldószerarány mellett kapott eredmények is megfigyelhetők. A nagyobb oldószerarány nagyobb termelést és ezzel párhuzamosan kisebb mértékű tisztulást eredményez, ami a várakozásoknak megfelelő. A 7.6 ábrán a teljes kinyert anyagmennyiségre vonatkoztatott raffinátumtömeget, azaz a raffinátum arányt<sup>4</sup> ábrázoltam a kiindulási diasztereomertisztaság függvényében a két különböző oldószerarány mellett végzett méréseknél. A két ábrát összevetve megállapítható, hogy a szén-dioxid molarány növelése növeli a hozamot és csökkenti az egy lépésben, azaz egy átkristályosítással elérhető tisztulást (a  $de_1$ - $de_0$  görbe közelebb fut az átlóhoz). Továbbá a raffinátum arány függ a kiindulási diasztereomertisztaságtól, minél több a stabilabb só (*RR*) annál nagyobb a hozam, ami logikus, mert a stabilabb só oldhatósága (disszociációja) kisebb, ezért azonos nyomás, hőmérséklet és oldószerarány mellett kisebb koncentrációban jelenik meg a fluid fázisban, mint a kevésbé

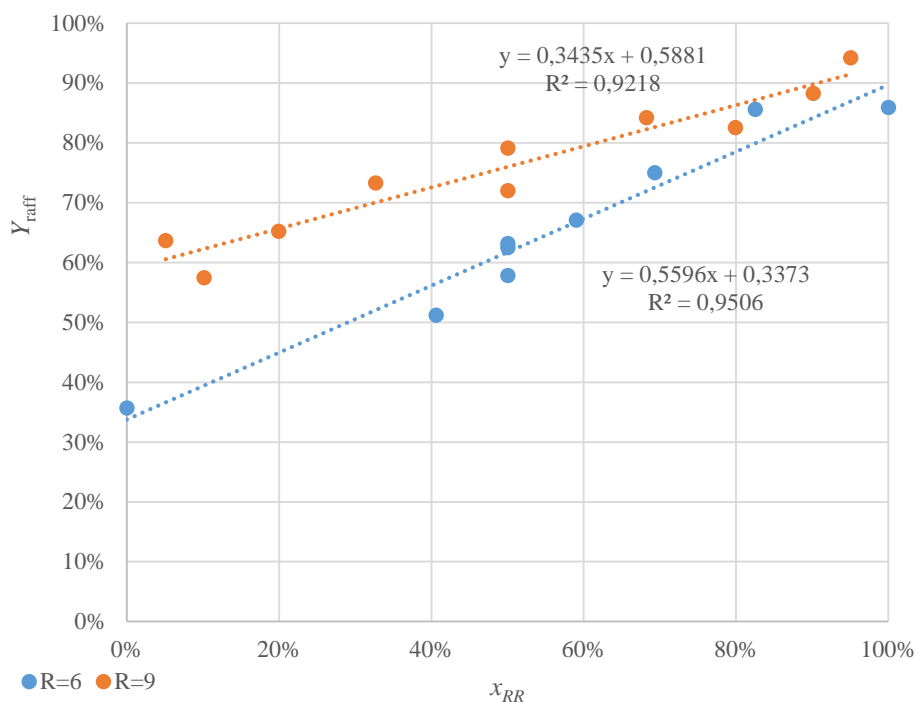
---

<sup>4</sup> a korrekcióra azért volt szükség, mert a két mérősorozat másfél év eltéréssel készült és a méréseket két különböző személy végezte. *R*=9 esetben az anyagvisszanyerés  $87,7\% \pm 7,9\%$ , *R*=6 esetben pedig  $91,4\% \pm 6,4\%$ , ami statisztikailag nem különbözik, de a hozamot mégis torzítja.

stabil só (ld a 6.4 fejezet). Érdekes azonban az, hogy a szén-dioxid arány csökkentése 9-ről 6-ra (16 MPa nyomáson és 40 °C hőmérsékleten) kisebb mértékben növeli a stabilabb só oldatba kerülését, mint a kevésbé stabil sóét, de közel ugyanolyan arányban (1,51-szeres a stabilabb és 1,6-szoros a kevésbé stabil só esetén).

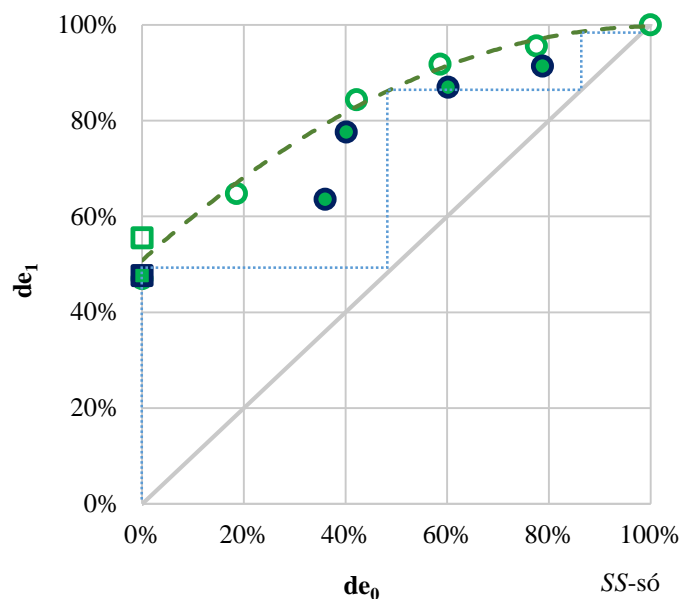


7.5. ábra. 4ClMS-FEA átkristályosítása metanolból 16 MPa nyomáson és 40 °C-on GASF módszerrel különböző oldószeraránynál, termék és kiindulási királis tisztaság összehasonlítása. A felső ábra a sók atmoszférikus olvadási fázisdiagramja.



7.6. ábra. 4ClMS-FEA átkristályosítása metanolból 16 MPa nyomáson és 40 °C-on GASF módszerrel különböző oldószeraránynál, a raffinátum arány és a stabilabb só kiindulási móltörtjének összevetése.

Az átkristályosítást vizsgáltuk szakaszos antiszolvens frakcionálással (GASF) és félfolyamatos antiszolvens frakcionálással (SASF, lsd 3.4. fejezet) is IBU-FEA esetében [XXV] (7.7 ábra). A GASF módszert részletesen ismertettem a 7. fejezetben. A félfolyamatos antiszolvens frakcionálás alapelve a GASF módszerével megegyezik, azonban a szén-dioxid a szerves oldószerekkel nem a nyomás emelése során érintkezik, hanem folyamatos áramban keverjük össze a két fluidumot. Így a kicsapást és részleges extrakciót állandósult állapotban lehet végezni egészen addig, amíg a kristályosító meg nem telik. Ekkor a szerves oldószert szén-dioxidos mosással el kell távolítani, majd a szilárd termék kinyerhető. A használt berendezés ábrája és részletes leírása a 3.4. fejezetben megtalálható. A SASF több párhuzamos kristályosító alkalmazásával kvázi-folytonossá tehető, ami ígéretes módszerre teszi a folytonos gyártásokhoz való hozzákapcsolás szempontjából.



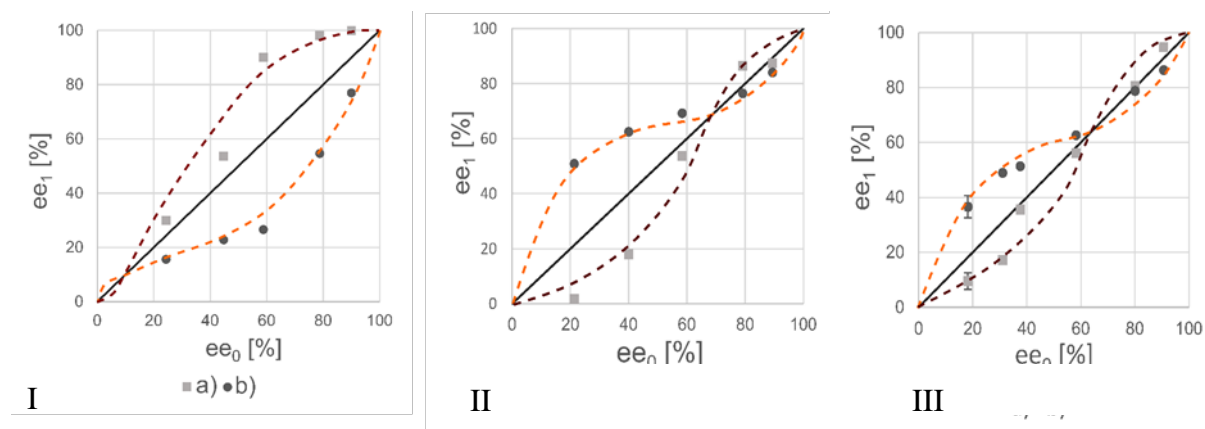
7.7. ábra. IBU-FEA GASF (üres jelölő) és SASF (teli jelölő) átkristályosítási vizsgálatok, 13 MPa, 40 °C,  $R=12$ , metanol. A négyzet alakú jelölők félmolekvivalens rezolválás eredményét mutatják, a kerek jelölők a molekvivalens só átkristályosítását. A zöld szaggatott vonal csak az áttekintést könnyíti meg. A kék szaggatott lépcsők a GASF illetve SASF műveletek számának meghatározását segítik.

Mind a GASF, mind a SASF módszerrel sikeres tisztítást lehet elérni. A diasztereomertisztaságok kismértékben azonban a SASF esetében kisebbek, mint a GASF-nál. A két berendezésben az áramlási viszonyok, a keveredés, a kristálynövekedésre rendelkezésre álló idő valamint az extrakció során az oldószer összetétel is jelentősen eltér. A SASF működését jelentősen befolyásolja a fúvóka kialakítása, az esetleges holtterek megléte is. Továbbá a GASF során a szilárd fázis már alacsonyabb nyomáson megjelenik, mint a végső műveleti nyomás, míg a SASF esetén állandó nyomáson érintkezik az oldószer és a kicsapószer. Mindezen tényezők részletes hatásának felderítése további kutatásokat igényel.

### 7.3 Nem racém keverékek antiszolvens frakcionálása

A racém összetételtől eltérő enantiomertisztaságú elegyek (szkalemikus elegyek) tisztítása gyakran lehetséges közvetlen (át)kristályosítással. Szuperkritikus oldószerek segítségével sikeres szkalemikus elegy enantiomertisztaság növelést tudomásom szerint csak mi végeztünk eddig, és az itt bemutatott eredmények is a dolgozatban bemutatottak között a legújabbak, a 2016-2018 időszak sikerei, amellyel új területet nyitottunk meg a superkritikus oldószerek potenciális alkalmazásai között.

A 7.8 ábrán a mandulasav orto, meta és para helyzetben klórozott származékainak hozzáadott reagens nélküli átkristályosítási eredményei láthatóak.[XXXII]



7.8. ábra. Az *o*-Cl-mandulasav (I), a *m*-Cl-mandulasav (II) és a *p*-Cl-mandulasav (III) szkalemikus elegyeinek GASF módszerrel segített (16 MPa, 40 °C, acetonitril oldószer, kb 50% hozam) önszerveződése. a) raffinátum, a kristályosított termék, b) extraktum

A klórozott mandulasav származékok mindegyike esetén sikeres volt az átkristályosítással való tisztítás. Továbbá minden esetben létezett olyan összetétel, amelynél a raffinátum és az extraktum enantiomertisztasága megegyezett. Ezek a klórozott mandulasavak racemátképzők, a orto eutektikus pontja 7%, a meta izomeré 72%, a para izomeré pedig 61%-nak adódott a Schröder–van Laar és Prigogine–Defay egyenletek [271] alapján, ami rendkívül közel esik az átkristályosításnál talált limitáló összetételekhez.

## 8 Összefoglalás

Az értekezés célja a szuperkritikus szén-dioxid változatos alkalmazási területeihez kapcsolódóan annak bemutatása, hogy alkalmasan tervezett mérési technikákkal és kísérletes vizsgálatokkal milyen módon lehet jobban megérteni a lejátszódó folyamatokat. A rezolválás és az enantiomerkeverékek továbbtisztítása területén a bemutatott eredmények egyedülállók, más területeken törekedtem arra, hogy az irodalom aktuális legfrissebb eredményeivel összehasonlítsam a saját következtetéseimet.

Az értekezésemben a szuperkritikus szén-dioxidot három szerepkörben mutatom be: oldószerként, reagensként és kicsapószerként. A változatos tématerületeket összekapcsolja a szuperkritikus szén-dioxid alkalmazásán felül az is, hogy mindhárom esetben rezolválásra is használható a szén-dioxid, és ezek a királis vegyületekhez kapcsolódó kutatások az elmúlt 15 évi kutatási munkám során hangsúlyosak voltak.

A kísérletes kutatómunkához szükséges, többségében egyedi tervezésű és kialakítású, nagynyomású műszerparkot hoztam létre, és kutatócsoportomban kidolgoztuk ezekhez a pontos, jól ismételhető kísérleti módszereket. Ezeket külön fejezetben foglaltam össze. Az egyedi kísérletes kutatási céloknak megfelelően kialakított berendezéseket változatos, együttműködésben végzett kutatási feladatok megoldásában, kutatási kérdések megválaszolásában használtuk fel. A szuperkritikus szén-dioxidban a folyadék halmazállapotú közegeknél tapasztalhatónál gyorsabb diffúzió alapuló módszert dolgoztunk ki egyfalú szén nanocsövek belső üregének célmolekulákkal való hatékony, szobahőmérsékletű, így termikus degradációt és polimerizációt nem okozó megtöltésére (fullerén, koronén, Eu-komplex). Bebizonyítottuk, hogy aerogélek szárítása - azaz a pórusokból az oldószer eltávolítása - során a teljes folyamat alatt szuperkritikus állapotú szén-dioxidos extrakció előnyösebb, mint az először folyadék, majd a szerves oldószer lecserélése után szuperkritikus szén-dioxiddal való mosás. A teljes folyamat során szuperkritikus szén-dioxiddal végzett extrakció elhanyagolható gélzsugorodást, és nagyobb fajlagos felületű gél eredményez, rövidebb a műveleti időigény is. Az előnyös megoldás oka szintén a szuperkritikus oldószerben való nagyobb diffúziós sebesség, illetve az, hogy a gél belsejében visszamaradó csekély mennyiségű oldószer nem okoz a nyomáscsökkentés során fázisszétválást. Magas hőmérsékletű (150 °C-ig), hosszú idejű (akár 4 hét), mintavételezésre is alkalmas berendezésekkel kísérletesen bizonyítottuk, hogy a szén-dioxid geológiai tárolása során jellemző körülmények között egyes ásványok, elsősorban a kalcit, beoldódása jelentősebb mértékű, mint azt a geológiai modellek korábban előre jelezték,



valamint a fedőkőzetekben a gáztömörségért is felelős agyagásványokból a minor ionok oldatba kerülése számottevő, amit a geológiai modellépítés során figyelembe kell venni. Továbbá imidazóliumkation-alapú ionos folyadékokból termodinamikailag az ismert 2-es helyzetű szén-dioxid adduktnál stabilabb, de csak nagy CO<sub>2</sub> koncentráció és magasabb hőmérséklet (>80 °C) esetén képződő 4-es helyzetű szén-dioxid adduktokat állítottunk elő. Ezzel hozzájárultunk ezen ionos folyadékok szén-dioxid jelenlétében tervezett alkalmazásai során várhatóan fellépő reakciók megértéséhez.

A szuperkritikus szén-dioxidot oldószerként sikeresen alkalmaztuk oldószerből vákuumbepárlással készített diasztereomer só (IBU-FEA és IBU-FEA-BA) mellől az elreagálatlan enantiomerkeverék extrakciójára, amely során elsőként kombináltuk a Holland rezolválást szuperkritikus szén-dioxidos extrakcióval, és elsőként mi derítettük fel a kis mennyiségben adagolt akirális amin hatását a rezolválásra a teljes rezolválószer molarány tartományban. Megfigyeltük, hogy míg mólekvalens rezolválószer (FEA) mennyiségnél a BA hatása kedvezőtlen, addig 0,7-es molarány alatt a BA jelenléte előnyös. A kísérletek során a vártnál nagyobb raffinátum hozamot figyeltünk meg, és a felderítő vizsgálatokkal igazoltuk, hogy míg az IBU-FEA egykristály 1:1 molarányban tartalmazza a savat és a bázist, az IBU-BA egykristályban a só képző 1:1 molarányban levő sav és bázis mellett mólonként további még egy mol IBU semleges formában is beépül. Az IBU-FEA példáján az irodalomban elsőként mutattuk be, hogy diasztereomer sóképzési reakció lejátszódik szuperkritikus szén-dioxidban mint egyedüli oldószerben (ún. *in situ* sóképzés), és több rezolválási rendszer szisztematikus vizsgálatával megállapítottuk, hogy a nyomás és hőmérséklet hatással van a reakciósebességre (önmagában és az oldhatóság befolyásolásán keresztül), az egyensúlyi diasztereomer összetételre a sóban, illetve az oldóképességen keresztül a só stabilitására és a sóképzést követő extrakciós lépés hatékonyságára is. Ezért ezen paraméterek optimalizálása elengedhetetlen a hatékony rezolváláshoz. Felfedeztük, hogy egyes primer amin rezolválószerből (FEA, PhG) szuperkritikus szén-dioxidban kvantitatív módon előállítható két molekula rezolválószerből és egy molekula szén-dioxidból álló ammónium-karbamát típusú só, amik új, jól tárolható, stabil rezolválószer. Feltételeztem, hogy az *in situ* diasztereomer sóképződés köztermékei is ezen ammónium-karbamát sók, amit indirekt módon igazoltunk.

A diasztereomer sók szuperkritikus szén-dioxidos kicsapásához kapcsolódóan bemutatott eredmények átfogó képet adnak a változtatható, beállítható műveleti paraméterek (nyomás, hőmérséklet, szerves oldószer koncentrációja, látszólagos sókoncentráció) hatásáról. A felderített hatások illeszkednek a hagyományos kristályosításon alapuló rezolválások

vizsgálatán alapuló tudáshoz (pl. a rezolválószer mólarányának hatása) és a - szuperkritikus - kicsapásos kristályosítás területén elérhető tudáshoz is (az oldóképesség csökkentése növeli a hozamot), azonban a két terület egyedi ismereteinek összegén túlmutat és ezzel korábban nem fellelhető ismeretekkel gazdagítja a szakirodalmat. A szuperkritikus szén-dioxidról azt tartják, hogy sókat nem old, de az eredményeink azt mutatják, hogy kismértékben sóként, illetve disszociált formában is oldatba kerülnek a diasztereomer sók. A vizsgált paraméterek mindegyike esetében többnyire találtunk olyan kritikus értéket (tartományt) amelyen belül a rezolválás kiemelkedő hatékonyságú, míg a tartományon kívül nem megvalósítható. A működési tartományon belül a hozam jól leírható az oldhatósági viszonyok figyelembevételével, például az oldhatósági paraméter modell használatával, így optimalizálásra jól használható, ezzel a szükséges kísérletszámot jelentősen csökkenteni lehet.

Elsőként dolgoztuk ki és vizsgáltuk részletesen a diasztereomer sók illetve az enantiomerkeverékek (szkalemikus elegyek) szuperkritikus szén-dioxid kicsapószer segítségével történő átkristályosításán alapuló enantiomerkeverék tovább tisztítási módszert. Szintén elsőként figyeltük meg az enantiomerek önszerveződését szuperkritikus szén-dioxid jelenlétében, amely felhasználható enantiomertiszta termékek előállításához nem racém kiindulási anyagból. Enantiomertiszta termékek előállítására alkalmas enzimkatalizált reaktorrendszert is terveztünk és a működését demonstráltuk mind szakaszos, mind félfolyamatos és folyamatos üzemeltetésű reaktorokban. A szakaszos eredmények alapján jól alkalmazható módszert dolgoztam ki a folyamatos reaktor tervezésére, és a szükséges átlagos tartózkodási idő becslés helyességét a CHD konszekutív acilezésének példáján bemutattuk. Mivel az kinetikus rezolválások során, ideértve az enzimkatalizált kinetikus rezolválásokat is gyakran nem a királis katalízis szelektivitása jelenti a legnagyobb nehézséget, hanem a hasonló fizikai-kémiai jellemzőkkel rendelkező enantiomertiszta termékek elválasztása, megoszlási hányados mérésén alapuló módszert dolgoztunk ki kapcsolt enzimkatalizált rezolválás után lépésenkénti nyomáscsökkentésén alapuló termék-elválasztásra. A PE kukoricacsíraolaj segítségével történő rezolválását CALB enzim segítségével végeztük el, és a termékeket frakcionált nyomáscsökkentéssel sikeresen elválasztottuk. A megtervezett és megvalósított rendszer az irodalomban elérhető hasonló megvalósításoknál lényegesen hatékonyabb.

## 9 Irodalomjegyzék

- [1] Simándi, B., Sawinsky, J. "Műveletek szuperkritikus oldószerekkel". *Olaj, Szappan, Kozmetika*, 45, pp. 3–11. 1996.
- [2] Kemmere, M. F., Meyer, T. (Eds.). *Supercritical carbon dioxide: in polymer reaction engineering*. Weinheim: WILEY-VCH Verlag. 2006. DOI:10.1002/3527606726
- [3] Bertucco, A., Vetter, G. *High pressure process technology: fundamentals and applications*. 2001.
- [4] Marrone, P. A. "Supercritical water oxidation - Current status of full-scale commercial activity for waste destruction". *Journal of Supercritical Fluids*, 79, pp. 283–288. 2013. DOI:10.1016/j.supflu.2012.12.020
- [5] Pavlovič, I., Knez, Ž., Škerget, M. "Hydrothermal reactions of agricultural and food processing wastes in sub- and supercritical water: a review of fundamentals, mechanisms, and state of research". 2013. DOI:10.1021/JF401008A
- [6] Gbashi, S., Adebo, O. A., Piater, L., Madala, N. E., Njobeh, P. B. "Subcritical water extraction of biological materials". *Separation & Purification Reviews*, 46(1), pp. 21–34. 2017. DOI:10.1080/15422119.2016.1170035
- [7] Gruar, R. I., Tighe, C. J., Southern, P., Pankhurst, Q. A., Darr, J. A. "A direct and continuous supercritical water process for the synthesis of surface-functionalized nanoparticles". *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 54(30), pp. 7436–7451. 2015. DOI:10.1021/acs.iecr.5b01817
- [8] Meyers R. A. *Handbook of petroleum refining processes* (4th ed.). McGraw-Hill Education. 2016.
- [9] Yoon, T. J., Lee, Y.-W. "Current theoretical opinions and perspectives on the fundamental description of supercritical fluids". *The Journal of Supercritical Fluids*, 134, pp. 21–27. 2018. DOI:10.1016/j.supflu.2017.11.022
- [10] Imre, A. *Stabilitás és fázisátmenetek kondenzált anyagokban*. 2014. Retrieved from [http://real-d.mtak.hu/733/7/ImreAttila\\_doktori\\_mu.pdf](http://real-d.mtak.hu/733/7/ImreAttila_doktori_mu.pdf)
- [11] Tucker, S. C. "Solvent density inhomogeneities in supercritical fluids". *Chemical Reviews*, 99(2), pp. 391–418. 1999. DOI:10.1021/CR9700437
- [12] Giddings, J. C., Myers, M. N., McLaren, L., Keller, R. A. "High pressure gas chromatography of nonvolatile species". *Science*, 162, pp. 67–73. 1968. DOI: 10.1126/science.162.3849.67
- [13] Marcus, Y. "Solubility Parameter of carbon dioxide—an enigma". *ACS Omega*, 3(1), pp. 524–528. 2018. DOI:10.1021/acsomega.7b01665
- [14] Belmares, M., Blanco, M., Goddard, W. A., Ross, R. B., Caldwell, G., Chou, S.-H., Thomas, C. "Hildebrand and Hansen solubility parameters from molecular dynamics with applications to electronic nose polymer sensors". *Journal of Computational Chemistry*, 25(15), pp. 1814–1826. 2004. DOI:10.1002/jcc.20098
- [15] Williams, L. L., Rubin, J. B., Edwards, H. W. "Calculation of Hansen Solubility parameter values for a range of pressure and temperature conditions, including the supercritical fluid region". *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 43(16), pp. 4967–4972. 2004. DOI:10.1021/ie0497543

- [16] Wilhelm, E. "Mitigating complexity: cohesion parameters and related topics. I: The Hildebrand solubility parameter". *Journal of Solution Chemistry*, 47(10), pp. 1626–1709. 2018. DOI:10.1007/s10953-018-0821-1
- [17] Span, R., Wagner, W. "A new equation of state for carbon dioxide covering the fluid region from the triple-point temperature to 1100 K at pressures up to 800 MPa". *Journal of Physical and Chemical Reference Data*, 25(6), pp. 1509–1596. 1996. DOI:10.1063/1.555991
- [18] Eslamimanesh, A., Esmaeilzadeh, F. "Estimation of solubility parameter by the modified ER equation of state". *Fluid Phase Equilibria*, 291(2), pp. 141–150. 2010. DOI:10.1016/j.fluid.2009.12.031
- [19] Hansen, C. M. *Hansen solubility parameters : a user's handbook*. CRC Press. 2007. Retrieved from <https://www.crcpress.com/Hansen-Solubility-Parameters-A-Users-Handbook-Second-Edition/Hansen/p/book/9780849372483>
- [20] Foster, N. R., Gurdial, G. S., Yun, J. S. L., Liong, K. K., Tilly, K. D., Ting, S. S. T., Lee, J. H. "Significance of the crossover pressure in solid-supercritical fluid phase equilibria". *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 30(8), pp. 1955–1964. 1991. DOI:10.1021/IE00056A044
- [21] Enick, R. M., Beckman, E., Shi, C.-M., Karmana, E. "Formation of fluoroether polyurethanes in CO<sub>2</sub>". *The Journal of Supercritical Fluids*, 13(1–3), pp. 127–134. 1998. DOI:10.1016/S0896-8446(98)00044-8
- [22] Lucien, F. P., Foster, N. R. "Solubilities of solid mixtures in supercritical carbon dioxide: a review". *The Journal of Supercritical Fluids*, 17(2), pp. 111–134. 2000. DOI:10.1016/S0896-8446(99)00048-0
- [23] Jouyban, A., Rehman, M., Shekunov, B. Y., Chan, H.-K., Clark, B. J., York, P. "Solubility prediction in supercritical CO<sub>2</sub> using minimum number of experiments". *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 91(5), pp. 1287–1295. 2002. DOI:10.1002/jps.10127
- [24] Chrastil, J. "Solubility of solids and liquids in supercritical gases". *J. Phys. Chem*, 86, pp. 3016–3021. 1982. DOI:10.1021/j100212a041
- [25] Valle, J. M. Del, Aguilera, J. M. "An improved equation for predicting the solubility of vegetable oils in supercritical carbon dioxide". *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 27(8), pp. 1551–1553. 1988. DOI:10.1021/ie00080a036
- [26] Yu, Z.-R., Singh, B., Rizvi, S. S. H., Zollweg, J. A. "Solubilities of fatty acids, fatty acid esters, triglycerides, and fats and oils in supercritical carbon dioxide". *The Journal of Supercritical Fluids*, 7(1), pp. 51–59. 1994. DOI:10.1016/0896-8446(94)90006-X
- [27] Gordillo, M. ., Blanco, M. ., Molero, A., Martinez de la Ossa, E. "Solubility of the antibiotic Penicillin G in supercritical carbon dioxide". *The Journal of Supercritical Fluids*, 15(3), pp. 183–190. 1999. DOI:10.1016/S0896-8446(99)00008-X
- [28] Ziger, D. H., Eckert, C. A. "Correlation and prediction of solid-supercritical fluid phase equilibria". *Industrial & Engineering Chemistry Process Design and Development*, 22(4), pp. 582–588. 1983. DOI:10.1021/I200023A005
- [29] Sigman, M. E., Lindley, S. M., Leffler, J. E. "Supercritical carbon dioxide: behavior of .pi.\* and .beta. solvatochromic indicators in media of different densities". *Journal of the American Chemical Society*, 107(6), pp. 1471–1472. 1985.

DOI:10.1021/ja00292a003

- [30] Yonker, C. R., Frye, S. L., Kalkwarf, D. R., Smith, R. D. "Characterization of supercritical fluid solvents using solvatochromic shifts". *The Journal of Physical Chemistry*, 90(13), pp. 3022–3026. 1986. DOI:10.1021/j100404a046
- [31] Baradie, B., Shoichet, M. S., Shen, Z., McHugh, M. A., Hong, L., Wang, Y., Enick, R. M. "Synthesis and solubility of linear poly(tetrafluoroethylene- co -vinyl acetate) in dense CO<sub>2</sub> : Experimental and molecular modeling results". *Macromolecules*, 37(20), pp. 7799–7807. 2004. DOI:10.1021/ma049384u
- [32] Blatchford, M. A., Raveendran, P., Wallen, S. L. "Spectroscopic studies of model carbonyl compounds in CO<sub>2</sub> : evidence for cooperative C–H···O interactions". *The Journal of Physical Chemistry A*, 107(48), pp. 10311–10323. 2003. DOI:10.1021/jp027208m
- [33] Kilic, S., Michalik, S., Wang, Y., Johnson, J. K., Enick, R. M., Beckman, E. J. "Effect of grafted Lewis Base groups on the phase behavior of model poly(dimethyl siloxanes) in CO<sub>2</sub>". *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 42(25), pp. 6415–6424. 2003. DOI:10.1021/ie030288b
- [34] Fan, X., Potluri, V. K., McLeod, M. C., Wang, Y., Liu, J., Enick, R. M., Beckman, E. J. "Oxygenated Hydrocarbon ionic surfactants exhibit CO<sub>2</sub> solubility". *Journal of the American Chemical Society*, 127(33), pp. 11754–11762. 2005. DOI:10.1021/ja052037v
- [35] Dardin, A., DeSimone, J. M., Samulski, E. T. "Fluorocarbons dissolved in supercritical carbon dioxide. NMR evidence for specific solute–solvent interactions". *The Journal of Physical Chemistry B*, 102(10), pp. 1775–1780. 1998. DOI:10.1021/jp972127p
- [36] Cece, A., Jureller, S. H., Kerschner, J. L., Moschner, K. F. "Molecular modeling approach for contrasting the interaction of ethane and hexafluoroethane with carbon dioxide". *The Journal of Physical Chemistry*, 100(18), pp. 7435–7439. 1996. DOI:10.1021/jp953627q
- [37] Temtem, M., Casimiro, T., Santos, A. G., Macedo, A. L., Cabrita, E. J., Aguiar-Ricardo, A. "Molecular interactions and CO<sub>2</sub> -philicity in supercritical CO<sub>2</sub> . A high-pressure NMR and molecular modeling study of a perfluorinated polymer in scCO<sub>2</sub>". *The Journal of Physical Chemistry B*, 111(6), pp. 1318–1326. 2007. DOI:10.1021/jp0660233
- [38] Yee, G. G., Fulton, J. L., Smith, R. D. "Fourier transform infrared spectroscopy of molecular interactions of heptafluoro-1-butanol or 1-butanol in supercritical carbon dioxide and supercritical ethane". *The Journal of Physical Chemistry*, 96(15), pp. 6172–6181. 1992. DOI:10.1021/j100194a017
- [39] Yonker, C. R., Palmer, B. J. "Investigation of CO<sub>2</sub> /fluorine interactions through the intermolecular effects on the 1 H and 19 F shielding of CH<sub>3</sub>F and CHF<sub>3</sub> at various temperatures and pressures". *The Journal of Physical Chemistry A*, 105(2), pp. 308–314. 2001. DOI:10.1021/jp0031202
- [40] Yonker, C. R. "Solution dynamics of perfluorobenzene, benzene, and perdeuteriobenzene in carbon dioxide as a function of pressure and temperature". *The Journal of Physical Chemistry A*, 104(4), pp. 685–691. 2000. DOI:10.1021/jp992725z
- [41] Tafazzoli, M., Khanlarkhani, A. "Investigation of the enhanced solubility of fluorinated methanes in CO<sub>2</sub> by Monte Carlo simulation: Absolute free energy of solvation and structural properties of solution". *The Journal of Supercritical Fluids*, 40(1), pp. 40–49.

2007. DOI:10.1016/j.supflu.2006.04.010
- [42] Kazarian, S. G., Vincent, M. F., Bright, F. V., Liotta, C. L., Eckert, C. A. "Specific intermolecular interaction of carbon dioxide with polymers". *Journal of the American Chemical Society*, 118(7), pp. 1729–1736. 1996. DOI:10.1021/ja950416q
  - [43] Meredith, J. C., Johnston, K. P., Seminario, J. M., Kazarian, S. G., Eckert, C. A. "Quantitative equilibrium constants between CO<sub>2</sub> and Lewis Bases from FTIR spectroscopy". *The Journal of Physical Chemistry*, 100(26), pp. 10837–10848. 1996. DOI:10.1021/jp953161b
  - [44] Nagy, B. "A szuperkritikus extrakció modellezése". PhD értekezés. 2010.
  - [45] Mongkholkhajornsilp, D., Douglas, S., Douglas, P. L., Elkamel, A., Teppaitoon, W., Pongamphai, S. "Supercritical CO<sub>2</sub> extraction of nimbin from neem seeds—a modelling study". *Journal of Food Engineering*, 71(4), pp. 331–340. 2005. DOI:10.1016/j.jfoodeng.2004.08.007
  - [46] Catchpole, O. J., Grey, J. B., Smallfield, B. M. "Near-critical extraction of sage, celery, and coriander seed". *The Journal of Supercritical Fluids*, 9(4), pp. 273–279. 1996. DOI:10.1016/S0896-8446(96)90058-3
  - [47] Fenghour, A., Wakeham, W. A., Vesovic, V. "The viscosity of carbon dioxide". *Journal of Physical and Chemical Reference Data*, 27(1), pp. 31–44. 1998. DOI:10.1063/1.556013
  - [48] Medina, I. "Determination of diffusion coefficients for supercritical fluids". *Journal of Chromatography A*, 1250, pp. 124–140. 2012. DOI:10.1016/j.chroma.2012.04.052
  - [49] Eaton, A. P., Akgerman, A. "Infinite-dilution diffusion coefficients in supercritical fluids". *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 36(3), pp. 923–931. 1997. DOI:10.1021/ie9605802
  - [50] Catchpole, O. J., King, M. B. "Measurement and correlation of binary diffusion coefficients in near critical fluids". *Ind. Eng. Chem. Res.*, 33, pp. 1828–1837. 1994.
  - [51] Joback, K. G., Reid, R. C. "Estimation of pure-component properties from group-contributions". *Chemical Engineering Communications*, 57(1–6), pp. 233–243. 1987. DOI:10.1080/00986448708960487
  - [52] Span, R., Wagner, W. "A new equation of state for carbon dioxide covering the fluid region from the triple-point temperature to 1100 K at pressures up to 800 MPa". *Journal of Physical and Chemical Reference Data*, 25(6), pp. 1509–1596. 1996. DOI:10.1063/1.555991
  - [53] Fenghour, A., Wakeham, W. A., Vesovic, V. "The viscosity of carbon dioxide". *Journal of Physical and Chemical Reference Data*, 27(1), pp. 31–44. 1998. DOI:10.1063/1.556013
  - [54] Vesovic, V., Wakeham, W. A., Olchoway, G. A., Sengers, J. V., Watson, J. T. R., Millat, J. "The transport properties of carbon dioxide". *Journal of Physical and Chemical Reference Data*, 19(3), pp. 763–808. 1990. DOI:10.1063/1.555875
  - [55] Gupta, R. B., Shim, J.-J. *Solubility in supercritical carbon dioxide*. CRC Press. 2007. Retrieved from <https://www.crcpress.com/Solubility-in-Supercritical-Carbon-Dioxide/Gupta-Shim/p/book/9780849342400>
  - [56] Kato, K., Suemune, H., Sakai, K. "New type of asymmetric double Michael reaction

- induced by chiral acetal". *Tetrahedron Letters*, 34(31), pp. 4979–4980. 1993. DOI:10.1016/S0040-4039(00)74062-7
- [57] Orovecz, O., Kovács, P., Kolonits, P., Párkányi, L., Szabó, É., Novák, L. "Rearrangement of allyl aryl ethers; Part V: Reaction of 2,5-dialkoxyhydroquinone with cycloalkanediols". *Synthesis*, 2002(18), pp. 2711–2716. 2002. DOI:10.1055/s-2002-35986
- [58] Tanaka, M., Oba, M., Tamai, K., Suemune, H. "Asymmetric synthesis of  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acids using (*S,S*)-cyclohexane-1,2-diol as a chiral auxiliary". *The Journal of Organic Chemistry*, 66(8), pp. 2667–2673. 2001. DOI:10.1021/jo001423m
- [59] Groaning, M. D., Rowe, B. J., Spilling, C. D. "New homochiral cyclic diol ligands for titanium alkoxide catalyzed phosphonylation of aldehydes". *Tetrahedron Letters*, 39(31), pp. 5485–5488. 1998. DOI:10.1016/S0040-4039(98)01139-3
- [60] Sakai, K., Suemune, H. "Application of chiral cyclic diols to asymmetric synthesis". *Tetrahedron: Asymmetry*, 4(10), pp. 2109–2118. 1993. DOI:10.1016/S0957-4166(00)80053-1
- [61] Tiecco, M., Testaferri, L., Marini, F., Sternativo, S., Santi, C., Bagnoli, L., Temperini, A. "Synthesis of enantiomerically pure 1,4-dioxanes from alkenes promoted by organoselenium reagents". *Tetrahedron: Asymmetry*, 14(9), pp. 1095–1102. 2003. DOI:10.1016/S0957-4166(03)00124-1
- [62] Wojaczyńska, E., Skarzewski, J. "Novel C<sub>2</sub>-symmetric chiral ligands: enantioselective transformation of cyclic 1,2-diols into 1,2-bis(phenylsulfenyl) and 1,2-bis(phenylselenyl) derivatives". *Tetrahedron: Asymmetry*, 19(5), pp. 593–597. 2008. DOI:10.1016/j.tetasy.2008.02.001
- [63] Matsumura, Y., Maki, T., Murakami, S., Onomura, O. "Copper ion-induced activation and asymmetric benzoylation of 1,2-diols: Kinetic chiral molecular recognition". *Journal of the American Chemical Society*, 125(8), pp. 2052–2053. 2003. DOI:10.1021/ja0289402
- [64] Detry, J., Rosenbaum, T., Lütz, S., Hahn, D., Jaeger, K.-E., Müller, M., Eggert, T. "Biocatalytic production of enantiopure cyclohexane-trans-1,2-diol using extracellular lipases from *Bacillus subtilis*". *Applied Microbiology and Biotechnology*, 72(6), pp. 1107–1116. 2006. DOI:10.1007/s00253-006-0391-9
- [65] Laumen, K., Breitgoff, D., Seemayer, R., Schneider, M. P. "Enantiomerically pure cyclohexanols and cyclohexane-1,2-diol derivatives; chiral auxiliaries and substitutes for (–)-8-phenylmenthol. A facile enzymatic route". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 0(3), pp. 148–150. 1989. DOI:10.1039/C39890000148
- [66] Crout, D. H. G., Gaudet, V. S. B., Laumen, K., Schneider, M. P. "Enzymatic hydrolysis of (±)-trans-1,2-diacetozycycloalkanes. A facile route to optically-active cycloalkane-1,2-diols". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 0(10), pp. 808–810. 1986. DOI:10.1039/C39860000808
- [67] Caron, G., Kazlauskas, R. J. "An optimized sequential kinetic resolution of *trans*-1,2-cyclohexanediol". *The Journal of Organic Chemistry*, 56(26), pp. 7251–7256. 1991. DOI:10.1021/jo00026a014
- [68] Mustranta, A. "Use of lipases in the resolution of racemic ibuprofen.". *Applied microbiology and biotechnology*, 38(1), pp. 61–6. 1992.

- [69] Cheng, H., Rogers, J. D., Demetriades, J. L., Holland, S. D., Seibold, J. R., Depuy, E. "Pharmacokinetics and bioinversion of ibuprofen enantiomers in humans". *Pharmaceutical Research: An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*, 11(6), pp. 824–830. 1994. DOI:10.1023/A:1018969506143
- [70] Adams, S. S., Bresloff, P., Mason, C. G. "Pharmacological differences between the optical isomers of ibuprofen: evidence for metabolic inversion of the (-)-isomer". *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 28(3), pp. 256–257. 1976. DOI:10.1111/j.2042-7158.1976.tb04144.x
- [71] Bando, T., Namba, Y., Shishido, K. "Lipase-mediated asymmetric construction of 2-arylpropionic acids: enantiocontrolled syntheses of *S*-naproxen and *S*-ibuprofen". *Tetrahedron: Asymmetry*, 8(13), pp. 2159–2165. 1997. DOI:10.1016/S0957-4166(97)00237-1
- [72] Ammazalorso, A., Amoroso, R., Bettoni, G., De Filippis, B., Fantacuzzi, M., Giampietro, L., Tricca, M. L. "Asymmetric synthesis of arylpropionic acids and aryloxy acids by using lactamides as chiral auxiliaries". *European Journal of Organic Chemistry*, 2006(18), pp. 4088–4091. 2006. DOI:10.1002/ejoc.200600484
- [73] Kumar, I., Manju, K., Jolly, R. S. "A new biocatalyst for the preparation of enantiomerically pure 2-arylpropanoic acids". *Tetrahedron: Asymmetry*, 12(10), pp. 1431–1434. 2001. DOI:10.1016/S0957-4166(01)00249-X
- [74] Naik, P. U., Nara, S. J., Harjani, J. R., Salunkhe, M. M. "Ionic liquid anchored substrate for enzyme catalysed kinetic resolution". *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 44(3–4), pp. 93–98. 2007. DOI:10.1016/J.MOLCATB.2006.09.004
- [75] Sing Long, W., Kamaruddin, A. H., Bhatia, S. "Enzyme kinetics of kinetic resolution of racemic ibuprofen ester using enzymatic membrane reactor". *Chemical Engineering Science*, 60(18), pp. 4957–4970. 2005. DOI:10.1016/j.ces.2005.03.016
- [76] Haginaka, J., Okazaki, Y., Matsunaga, H. "Separation of enantiomers on a chiral stationary phase based on ovoglycoprotein". *Journal of Chromatography A*, 840(2), pp. 171–181. 1999. DOI:10.1016/S0021-9673(99)00187-9
- [77] Peper, S., Lübbert, M., Johannsen, M., Brunner, G. "Separation of ibuprofen enantiomers by supercritical fluid simulated moving bed chromatography". *Separation Science and Technology*, 37(11), pp. 2545–2566. 2002. DOI:10.1081/SS-120004452
- [78] Valentine, R. "Enantiomeric resolution of racemic ibuprofen in supercritical carbon dioxide using a chiral resolving agent". *PhD thesis*. Univ. Pittsburg. 2002. Retrieved from <http://d-scholarship.pitt.edu/id/eprint/6600>
- [79] Keszei, S. *Optikailag aktív vegyületek előállítása szuperkritikus extrakcióval*. PhD értekezés. Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem. 2000.
- [80] Kellogg, R. M., Kaptein, B., Vries, T. R. "Dutch resolution of racemates and the roles of solid solution formation and nucleation inhibition". In K. Sakai, N. Hirayama, & R. Tamura (Eds.), *Novel optical resolution technologies* (pp. 159–197). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. 2007. DOI:10.1007/128\_2006\_095
- [81] Kellogg, R. M., Leeman, M. "9.16 Crystallization as a tool in industrial applications of asymmetric synthesis". In *Comprehensive chirality* (pp. 367–399). Elsevier. 2012. DOI:10.1016/B978-0-08-095167-6.00918-6
- [82] Leeman, M., Brasile, G., Gelens, E., Vries, T., Kaptein, B., Kellogg, R. "Structural



- aspects of nucleation inhibitors for diastereomeric resolutions and the relationship to dutch resolution". *Angewandte Chemie International Edition*, 47(7), pp. 1287–1290. 2008. DOI:10.1002/anie.200704021
- [83] Simándi, B., Keszei, S., Fogassy, E., Kemény, S., Sawinsky, J. "Separation of enantiomers by supercritical fluid extraction". *The Journal of Supercritical Fluids*, 13(1–3), pp. 331–336. 1998. DOI:10.1016/S0896-8446(98)00068-0
- [84] Fogassy, E., Ács, M., Szili, T., Simándi, B., Sawinsky, J. "Molecular chiral recognition in supercritical solvents". *Tetrahedron Letters*, 35(2), pp. 257–260. 1994. DOI:10.1016/S0040-4039(00)76525-7
- [85] Kmecz, I., Simándi, B., Székely, E., Fogassy, E. "Resolution of N-methylamphetamine enantiomers with tartaric acid derivatives by supercritical fluid extraction". *Tetrahedron: Asymmetry*, 15(12), pp. 1841–1845. 2004. DOI:10.1016/j.tetasy.2004.05.019
- [86] Székely, E., Simándi, B., Illés, R., Molnár, P., Gebefügi, I., Kmecz, I., Fogassy, E. "Application of supercritical fluid extraction for fractionation of enantiomers". *The Journal of Supercritical Fluids*, 31(1), pp. 33–40. 2004. DOI:10.1016/j.supflu.2003.09.016
- [87] Székely, E., Simándi, B., Fogassy, E., Kemény, S., Kmecz, I. "Enantioseparation of chiral alcohols by complex formation and subsequent supercritical fluid extraction". *Chirality*, 15(9), pp. 783–786. 2003. DOI:10.1002/chir.10295
- [88] Buisson, D., Azerad, R., Revial, G., D'Angelo, J. "Stereoselective synthesis of (1*R*,3*S*)-chrysanthemic acid through microbiological reduction of 2,2,5,5-tetramethyl 1,4-cyclohexanedione.". *Tetrahedron Letters*, 25(52), pp. 6005–6006. 1984. DOI:10.1016/S0040-4039(01)81744-5
- [89] Krief, A., Surleraux, D., Ropson, N. "Novel enantioselective syntheses of optically active (1*R*)-*cis*- and (1*R*)-*trans*-chrysanthemic acids.". *Tetrahedron: Asymmetry*, 4(3), pp. 289–292. 1993. DOI:10.1016/S0957-4166(00)86070-X
- [90] Mann, J., Thomas, A. "A novel approach to *cis*-chrysanthemic acids". *Tetrahedron Letters*, 27(30), pp. 3533–3534. 1986. DOI:10.1016/S0040-4039(00)84842-X
- [91] Salaun, J. "Optically active cyclopropanes". *Chemical Reviews*, 89(5), pp. 1247–1270. 1989. DOI:10.1021/cr00095a017
- [92] Hartman, L. A. "Isomer enrichment process for cyclopropane carboxylates". EP0074792A1. 1982.
- [93] Fogassy, E., Faigl, F., Soos, R., Rákóczi, F. "Process for the separation of isomeric cyclopropane-carboxylic acids". US4599444A. 1984.
- [94] Fogassy, E., Faigl, F., Ács, M., Simon, K., Kozsda, É., Podányi, B., Reck, G. "Structural studies on optical resolution via diastereoisomeric salt formation. Enantiomer separation for *cis*-permethrinic acid [*cis*-2,2-dimethyl-3-(2,2-dichlorovinyl)cyclopropanecarboxylic acid]". *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 0(8), pp. 1385–1392. 1988. DOI:10.1039/P29880001385
- [95] Ashfaq, M. "Enantioselective synthesis of  $\beta$ -amino acids: a review". *Medicinal Chemistry*, 5(7), pp. 295–309. 2015. DOI:10.4172/2161-0444.1000278
- [96] Weiner, B., Szymański, W., Janssen, D. B., Minnaard, A. J., Feringa, B. L. "Recent advances in the catalytic asymmetric synthesis of  $\beta$ -amino acids". *Chemical Society*

- Reviews*, 39(5), pp. 1656. 2010. DOI:10.1039/b919599h
- [97] Forró, E. *Új enzimes stratégiák laktám és aminosav enantiomerek szintézisére*. 2010. Retrieved from [http://real-d.mtak.hu/312/4/dc\\_6\\_10\\_doktori\\_mu.pdf](http://real-d.mtak.hu/312/4/dc_6_10_doktori_mu.pdf)
- [98] Li, X.-G., Kanerva, L. T. "Chemoenzymatic preparation of fluorine-substituted  $\beta$ -lactam enantiomers exploiting *Burkholderia cepacia* lipase". *Tetrahedron: Asymmetry*, 18(20), pp. 2468–2472. 2007. DOI:10.1016/j.tetasy.2007.10.003
- [99] Nagai, H., Shiozawa, T., Achiwa, K., Terao, Y. "Convenient syntheses of optically active  $\beta$ -lactams by enzymatic resolution.". *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 41(11), pp. 1933–1938. 1993. DOI:10.1248/cpb.41.1933
- [100] Nagai, H., Shiozawa, T., Achiwa, K., Terao, Y. "Facile enzymatic preparation of enantiomeric  $\beta$ -lactams.". *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 40(8), pp. 2227–2229. 1992. DOI:10.1248/cpb.40.2227
- [101] Forró, E., Paál, T., Tasnádi, G., Fülöp, F. "A new route to enantiopure  $\beta$ -aryl-substituted  $\beta$ -amino acids and 4-aryl-substituted  $\beta$ -lactams through lipase-catalyzed enantioselective ring cleavage of  $\beta$ -lactams". *Advanced Synthesis & Catalysis*, 348(7–8), pp. 917–923. 2006. DOI:10.1002/adsc.200505434
- [102] Forró, E., Fülöp, F. "Synthesis of 4-aryl-substituted  $\beta$ -lactam enantiomers by enzyme-catalyzed kinetic resolution". *Tetrahedron: Asymmetry*, 12(16), pp. 2351–2358. 2001. DOI:10.1016/S0957-4166(01)00388-3
- [103] Utczás, M., Székely, E., Tasnádi, G., Monek, E., Vida, L., Forró, E., Simándi, B. "Kinetic resolution of 4-phenyl-2-azetidinone in supercritical carbon dioxide". *Journal of Supercritical Fluids*, 55(3), pp. 1019–1022. 2011. DOI:10.1016/j.supflu.2010.10.024
- [104] Poppe, L., Novák, L. *Selective biocatalysis. A synthetic approach*. ISBN 3-527-28372-2. VCH Verlagsgesellschaft. Weinheim, FRG: John Wiley & Sons, Ltd. 1993. DOI:10.1002/ange.19931050754
- [105] Rezaei, K. A., Temelli, F. "Using supercritical fluid chromatography to determine diffusion coefficients of lipids in supercritical CO<sub>2</sub>". *The Journal of Supercritical Fluids*, 17(1), pp. 35–44. 2000. DOI:10.1016/S0896-8446(99)00039-X
- [106] Wilke, C. R., Chang, P. "Correlation of diffusion coefficients in dilute solutions". *AIChE Journal*, 1(2), pp. 264–270. 1955. DOI:10.1002/aic.690010222
- [107] Frings, K., Koch, M., Hartmeier, W. "Kinetic resolution of 1-phenyl ethanol with high enantioselectivity with native and immobilized lipase in organic solvents". *Enzyme and Microbial Technology*, 25(3–5), pp. 303–309. 1999. DOI:10.1016/S0141-0229(99)00044-7
- [108] Habulin, M., Knez, Ž. "Optimization of (R,S)-1-phenylethanol kinetic resolution over *Candida antarctica* lipase B in ionic liquids". *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 58(1–4), pp. 24–28. 2009. DOI:10.1016/j.molcatb.2008.10.007
- [109] Lee-Suan, C., Kian-Kai, C., Chew-Tin, L., Sarmidi, M.-R., Abdul-Aziz, R., Boon-Seng, T. "Kinetic and reactor modelling of lipases catalyzed (R,S)-1-phenylethanol resolution". *Iranica Journal of Energy and Environment*. 2010.
- [110] Overmeyer, A., Schrader-Lippelt, S., Kasche, V., Brunner, G. "Lipase-catalysed kinetic resolution of racemates at temperatures from 40 °C to 160 °C in supercritical CO<sub>2</sub>". *Biotechnology Letters*, 21(1), pp. 65–69. 1999. DOI:10.1023/A:1005422524509

- [111] Schöfer, S. H., Kaftzik, N., Kragl, U., Wasserscheid, P. "Enzyme catalysis in ionic liquids: lipase catalysed kinetic resolution of 1-phenylethanol with improved enantioselectivity". *Chemical Communications*, 0(5), pp. 425–426. 2001. DOI:10.1039/b009389k
- [112] Suginaka, K., Hayashi, Y., Yamamoto, Y. "Highly selective resolution of secondary alcohols and acetoacetates with lipases and diketene in organic media". *Tetrahedron: Asymmetry*, 7(4), pp. 1153–1158. 1996. DOI:10.1016/0957-4166(96)00121-8
- [113] Ivanov, A. E., Schneider, M. P. "Methods for the immobilization of lipases and their use for ester synthesis". *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 3(6), pp. 303–309. 1997. DOI:10.1016/S1381-1177(97)00012-X
- [114] Bui, V., Vidar Hansen, T., Stenstrøm, Y., Ribbons, D. W., Hudlicky, T. "Toluene dioxygenase-mediated oxidation of aromatic substrates with remote chiral centers". *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 0(11), pp. 1669–1672. 2000. DOI:10.1039/b002143l
- [115] Bui, V. P., Vidar Hansen, T., Stenstrøm, Y., Hudlicky, T., Ribbons, D. W. "A study of substrate specificity of toluene dioxygenase in processing aromatic compounds containing benzylic and/or remote chiral centers". *New Journal of Chemistry*, 25(1), pp. 116–124. 2001. DOI:10.1039/b006545p
- [116] Inoue, K., Makino, Y., Itoh, N. "Production of (*R*)-chiral alcohols by a hydrogen-transfer bioreduction with NADH-dependent *Leifsonia* alcohol dehydrogenase (LSADH)". *Tetrahedron: Asymmetry*, 16(15), pp. 2539–2549. 2005. DOI:10.1016/J.TETASY.2005.06.036
- [117] Persson, B. A., Larsson, A. L. E., Le Ray, M., Bäckvall, J. E. "Ruthenium- and enzyme-catalyzed dynamic kinetic resolution of secondary alcohols". *Journal of the American Chemical Society*, 121(8), pp. 1645–1650. 1999. DOI:10.1021/ja983819+
- [118] Yamada, M., Ichikawa, T., Yamano, T., Kikumoto, F., Nishikimi, Y., Tamura, N., Kitazaki, T. "Optically active cyclohexene derivative as a new antiseptic agent: an efficient synthesis of ethyl (6*R*)-6-[N-(2-chloro-4-fluorophenyl)sulfamoyl]cyclohex-1-ene-1-carboxylate (TAK-242)". *Chemical & pharmaceutical bulletin*, 54(1), pp. 58–62. 2006.
- [119] "Food safety and quality: details,  $\alpha$ -Methylbenzyl alcohol". Retrieved February 20, 2019, from <http://www.fao.org/food/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/jecfa-flav/details/en/c/791/>
- [120] Wang, Y. F., Lalonde, J. J., Momongan, M., Bergbreiter, D. E., Wong, C. H. "Lipase-catalyzed irreversible transesterifications using enol esters as acylating reagents: preparative enantio- and regioselective syntheses of alcohols, glycerol derivatives, sugars and organometallics". *Journal of the American Chemical Society*, 110(21), pp. 7200–7205. 1988. DOI:10.1021/ja00229a041
- [121] Xia, X., Wang, Y.-H., Yang, B., Wang, X. "Wheat germ lipase catalyzed kinetic resolution of secondary alcohols in non-aqueous media". *Biotechnology Letters*, 31(1), pp. 83–87. 2009. DOI:10.1007/s10529-008-9823-1
- [122] Habulin, M., Paljevac, M., Knez, Z. "Lipase-catalyzed transesterification of (*R,S*)-1-phenylethanol in SCCO<sub>2</sub> and in SCCO<sub>2</sub>/ionic liquid systems". *Acta Chimica Slovenica*, 56(4), pp. 815–825. 2009.
- [123] Paiva, A., Vidinha, P., Angelova, M., Rebocho, S., Barreiros, S., Brunner, G.

- "Biocatalytic separation of (*R,S*)-1-phenylethanol enantiomers and fractionation of reaction products with supercritical carbon dioxide". *The Journal of Supercritical Fluids*, 55(3), pp. 963–970. 2011. DOI:10.1016/j.supflu.2010.09.037
- [124] Monteiro, C. M., Lourenço, N. M. T., Afonso, C. A. M. "Separation of secondary alcohols via enzymatic kinetic resolution using fatty esters as reusable acylating agents". *Tetrahedron: Asymmetry*, 21(8), pp. 952–956. 2010. DOI:10.1016/j.tetasy.2010.05.024
- [125] Dlugy, C., Wolfson, A. "Lipase catalyse glycerolysis for kinetic resolution of racemates". *Bioprocess and Biosystems Engineering*, 30(5), pp. 327–330. 2007. DOI:10.1007/s00449-007-0128-x
- [126] Wolfson, A., Komyagina, N., Dlugy, C., Blumenfeld, J. "Resolution of Alcohol Racemate by Oil". *Green and Sustainable Chemistry*, 01(01), pp. 7–11. 2011. DOI:10.4236/gsc.2011.11002
- [127] Kawai, K., Imuta, M., Ziffer, H. "Microbially mediated enantioselective hydrolysis of racemic acetates". *Tetrahedron Letters*, 22(27), pp. 2527–2530. 1981. DOI:10.1016/S0040-4039(01)90510-6
- [128] Seemayer, R., Schneider, M. P. "Enzymatic preparation of optically pure trans-1,2-cycloalkanediols". *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 1, pp. 49. 1991. DOI:10.1039/c39910000049
- [129] Naemura, K., Fukuda, R., Konishi, M., Hirose, K., Tobe, Y. "Lipase YS-catalysed acylation of alcohols: a predictive active site model for lipase YS to identify which enantiomer of a primary or a secondary alcohol reacts faster in this acylation". *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 10, pp. 1253. 1994. DOI:10.1039/p19940001253
- [130] Naemura, K., Fukuda, R., Murata, M., Konishi, M., Hirose, K., Tobe, Y. "Lipase-catalyzed enantioselective acylation of alcohols: a predictive active site model for lipase YS to identify which enantiomer of an alcohol reacts faster in this acylation". *Tetrahedron: Asymmetry*, 6(9), pp. 2385–2394. 1995. DOI:10.1016/0957-4166(95)00316-H
- [131] Naemura, K., Murata, M., Tanaka, R., Yano, M., Hirose, K., Tobe, Y. "Enantioselective acylation of primary and secondary alcohols catalyzed by lipase QL from *Alcaligenes* sp.: A predictive active site model for lipase QL to identify which enantiomer of an alcohol reacts faster in this acylation". *Tetrahedron: Asymmetry*, 7(11), pp. 3285–3294. 1996. DOI:10.1016/0957-4166(96)00429-6
- [132] Bortolini, O., Casanova, E., Fantin, G., Medici, A., Poli, S., Hanau, S. "Kinetic resolution of vic -diols by *Bacillus stearothermophilus* diacetyl reductase". *Tetrahedron: Asymmetry*, 9(4), pp. 647–651. 1998. DOI:10.1016/S0957-4166(98)00032-9
- [133] Bódai, V., Orovecz, O., Szakács, G., Novák, L., Poppe, L. "Kinetic resolution of trans-2-acetoxycycloalkan-1-ols by lipase-catalysed enantiomerically selective acylation". *Tetrahedron: Asymmetry*, 14(17), pp. 2605–2612. 2003. DOI:10.1016/S0957-4166(03)00568-8
- [134] Utczás, M. *Enzimkatalizált resolválás szuperkritikus szén-dioxidban*. PhD értekezés. Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem. 2013, April 11. Retrieved from <http://hdl.handle.net/10890/1215>

- [135] Novozymes A/S. *Immobilized lipases for biocatalysis for smarter chemical synthesis*. Bagsvaerd. 2016. Retrieved from [https://www.novozymes.com/-/media/Project/Novozymes/Website/website/document-library/Advance-your-business/Pharma/Biocatalysis\\_brochure\\_Immobilised\\_Lipases.pdf](https://www.novozymes.com/-/media/Project/Novozymes/Website/website/document-library/Advance-your-business/Pharma/Biocatalysis_brochure_Immobilised_Lipases.pdf)
- [136] Koutinas, M., Yiangou, C., Osório, N. M., Ioannou, K., Canet, A., Valero, F., Ferreira-Dias, S. "Application of commercial and non-commercial immobilized lipases for biocatalytic production of ethyl lactate in organic solvents". *Bioresource Technology*, 247, pp. 496–503. 2018. DOI:10.1016/j.biortech.2017.09.130
- [137] José, C., Bonetto, R. D., Gambaro, L. A., Torres, M. del P. G., Foresti, M. L., Ferreira, M. L., Briand, L. E. "Investigation of the causes of deactivation–degradation of the commercial biocatalyst Novozym® 435 in ethanol and ethanol–aqueous media". *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 71(3–4), pp. 95–107. 2011. DOI:10.1016/j.molcatb.2011.04.004
- [138] José, C., Austic, G. B., Bonetto, R. D., Burton, R. M., Briand, L. E. "Investigation of the stability of Novozym® 435 in the production of biodiesel". *Catalysis Today*, 213, pp. 73–80. 2013. DOI:10.1016/J.CATTOD.2013.02.013
- [139] Villalba, M., Verdasco-Martín, C. M., dos Santos, J. C. S., Fernandez-Lafuente, R., Otero, C. "Operational stabilities of different chemical derivatives of Novozym 435 in an alcoholysis reaction". *Enzyme and Microbial Technology*, 90, pp. 35–44. 2016. DOI:10.1016/j.enzmtec.2016.04.007
- [140] Endo, Y., Hatanaka, T., Maeda, K., Arafune, K., Yamamoto, T., Itoh, K., ... Ifuku, K. "Use of ethanol with triolein for fatty acid ethyl ester as biodiesel fuel in a Novozym® 435 fixed-bed reactor". *Biomass and Bioenergy*, 108, pp. 433–438. 2018. DOI:10.1016/J.BIOMBIOE.2017.11.023
- [141] Mulalee, S., Srisuwan, P., Phisalaphong, M. "Influences of operating conditions on biocatalytic activity and reusability of Novozym 435 for esterification of free fatty acids with short-chain alcohols: A case study of palm fatty acid distillate". *Chinese Journal of Chemical Engineering*, 23(11), pp. 1851–1856. 2015. DOI:10.1016/j.cjche.2015.08.016
- [142] Le Joubioux, F., Bridiau, N., Sanekli, M., Graber, M., Maugard, T. "Continuous lipase-catalyzed production of pseudo-ceramides in a packed-bed bioreactor". *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 109, pp. 143–153. 2014. DOI:10.1016/J.MOLCATB.2014.08.022
- [143] Osmieri, L., Alipour Moghadam Esfahani, R., Recasens, F. "Continuous biodiesel production in supercritical two-step process: phase equilibrium and process design". *The Journal of Supercritical Fluids*, 124(124), pp. 57–71. 2017. DOI:10.1016/j.supflu.2017.01.010
- [144] Tran, D.-T., Chang, J.-S., Lee, D.-J. "Recent insights into continuous-flow biodiesel production via catalytic and non-catalytic transesterification processes". *Applied Energy*, 185, pp. 376–409. 2017. DOI:10.1016/j.apenergy.2016.11.006
- [145] Lourinho, G., Brito, P. "Advanced biodiesel production technologies: novel developments". *Reviews in Environmental Science and Bio/Technology*, 14(2), pp. 287–316. 2015. DOI:10.1007/s11157-014-9359-x
- [146] Shahla, S., Cheng, N. G., Yusoff, R. "An overview on transesterification of natural oils and fats". *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, 15(6), pp. 891–904. 2010.

DOI:10.1007/s12257-009-3157-2

- [147] Leung, D. Y. C., Wu, X., Leung, M. K. H. "A review on biodiesel production using catalyzed transesterification". *Applied Energy*, 87(4), pp. 1083–1095. 2010. DOI:10.1016/j.apenergy.2009.10.006
- [148] Khlobystov, A. N., Britz, D. A., Wang, J., O'Neil, S. A., Poliakoff, M., Briggs, G. A. D. "Low temperature assembly of fullerene arrays in single-walled carbon nanotubes using supercritical fluids". *Journal of Materials Chemistry*, 14(19), pp. 2852. 2004. DOI:10.1039/b404167d
- [149] Cinke, M., Li, J., Bauschlicher, C. W., Ricca, A., Meyyappan, M. "CO<sub>2</sub> adsorption in single-walled carbon nanotubes". *Chemical Physics Letters*, 376(5–6), pp. 761–766. 2003. DOI:10.1016/S0009-2614(03)01124-2
- [150] Smirnova, I., Gurikov, P. "Aerogel production: Current status, research directions, and future opportunities". *The Journal of Supercritical Fluids*, 134, pp. 228–233. 2018. DOI:10.1016/j.supflu.2017.12.037
- [151] Novak, Z., Knez, Ž. "Diffusion of methanol–liquid CO<sub>2</sub> and methanol–supercritical CO<sub>2</sub> in silica aerogels". *Journal of Non-Crystalline Solids*, 221(2–3), pp. 163–169. 1997. DOI:10.1016/S0022-3093(97)00342-6
- [152] Yoo, K.-P., Kim, S., Yeo, D., Lim, J., Lee, O.-J., Lee, K.-H., Arlt, W. "Synthesis, characterisation, and thermal conductivity of resorcinol - formaldehyde aerogel". *High Temperatures-High Pressures*, 33(4), pp. 441–446. 2001. DOI:10.1068/htwu233
- [153] Chen, J., Wu, W., Han, B., Gao, L., Mu, T., Liu, Z., Du, J. "Phase behavior, densities, and isothermal compressibility of CO<sub>2</sub> + pentane and CO<sub>2</sub> + acetone systems in various phase regions". *Journal of Chemical & Engineering Data*, 48(6), pp. 1544–1548. 2003. DOI:10.1021/je034087q
- [154] Chiu, H.-Y., Lee, M.-J., Lin, H. "Vapor–liquid phase boundaries of binary mixtures of carbon dioxide with ethanol and acetone". *Journal of Chemical & Engineering Data*, 53(10), pp. 2393–2402. 2008. DOI:10.1021/je800371a
- [155] Han, F., Xue, Y., Tian, Y., Zhao, X., Chen, L. "Vapor–liquid equilibria of the carbon dioxide + acetone system at pressures from (2.36 to 11.77) MPa and temperatures from (333.15 to 393.15) K". *Journal of Chemical & Engineering Data*, 50(1), pp. 36–39. 2005. DOI:10.1021/je049887v
- [156] Bamberger, A., Maurer, G. "High-pressure (vapour + liquid) equilibria in (carbon dioxide+ acetone or 2-propanol) at temperatures from 293 K to 333 K". *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 32(5), pp. 685–700. 2000. DOI:10.1006/jcht.1999.0641
- [157] Adrian, T., Maurer, G. "Solubility of carbon dioxide in acetone and propionic acid at temperatures between 298 K and 333 K". *Journal of Chemical & Engineering Data*, 42(4), pp. 668–672. 1997. DOI:10.1021/je970011g
- [158] Wu, W., Ke, J., Poliakoff, M. "Phase boundaries of CO<sub>2</sub> + toluene, CO<sub>2</sub> + acetone, and CO<sub>2</sub> + ethanol at high temperatures and high pressures". *Journal of Chemical & Engineering Data*, 51(4), pp. 1398–1403. 2006. DOI:10.1021/je060099a
- [159] Brunner, G. (Gerd). "Gas extraction : an introduction to fundamentals of supercritical fluids and the application to separation processes" (p. 387). Steinkopff. 1994.
- [160] Bakos, L. P., Mensah, J., László, K., Igricz, T., Szilágyi, I. M. "Preparation and characterization of a nitrogen-doped mesoporous carbon aerogel and its polymer

- precursor". *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, pp. 1–7. 2018. DOI:10.1007/s10973-018-7318-4
- [161] Nagy, B., Villar-Rodil, S., Tascón, J. M. D., Bakos, I., László, K. "Nitrogen doped mesoporous carbon aerogels and implications for electrocatalytic oxygen reduction reactions". *Microporous and Mesoporous Materials*, 230, pp. 135–144. 2016. DOI:10.1016/j.micromeso.2016.05.009
- [162] Ábrahám, D., Nagy, B., Dobos, G., Madarász, J., Onyestyák, G., Trenikhin, M. V., László, K. "Hydroconversion of acetic acid over carbon aerogel supported molybdenum catalyst". *Microporous and Mesoporous Materials*, 190, pp. 46–53. 2014. DOI:10.1016/j.micromeso.2014.01.021
- [163] Nagy, B., Czakkel, O., László, K. "Novel synthesis route of metal doped resorcinol–formaldehyde polymer xerogels with tuned porosity". *Microporous and Mesoporous Materials*, 185, pp. 66–71. 2014. DOI:10.1016/j.micromeso.2013.11.004
- [164] Nagy, B., Ábrahám, D., Dobos, G., Madarász, J., Onyestyák, G., Sáfrán, G., ... László, K. "Molybdenum doped carbon aerogels with catalytic potential". *Carbon*, 66, pp. 210–218. 2014. DOI:10.1016/j.carbon.2013.08.060
- [165] Czakkel, O., Geissler, E., Szilágyi, I. M., László, K. "TiO<sub>2</sub>-doped resorcinol–formaldehyde (RF) polymer and carbon gels with photocatalytic activity". *Nanomaterials and the Environment*, 1, pp. 23–30. 2013. DOI:10.2478/nanome-2013-0001
- [166] Czakkel, O., Nagy, B., Geissler, E., László, K. "In situ SAXS investigation of structural changes in soft resorcinol–formaldehyde polymer gels during CO<sub>2</sub>-drying". *The Journal of Supercritical Fluids*, 75, pp. 112–119. 2013. DOI:10.1016/j.supflu.2012.12.027
- [167] García-González, C. A., Camino-Rey, M. C., Alnaief, M., Zetzl, C., Smirnova, I. "Supercritical drying of aerogels using CO<sub>2</sub>: Effect of extraction time on the end material textural properties". *The Journal of Supercritical Fluids*, 66, pp. 297–306. 2012. DOI:10.1016/j.supflu.2012.02.026
- [168] García-González, C. A., Smirnova, I. "Use of supercritical fluid technology for the production of tailor-made aerogel particles for delivery systems". *Journal of Supercritical Fluids*, 79, pp. 152–158. 2013. DOI:10.1016/j.supflu.2013.03.001
- [169] Selmer, I., Kleemann, C., Kulozik, U., Heinrich, S., Smirnova, I. "Development of egg white protein aerogels as new matrix material for microencapsulation in food". *Journal of Supercritical Fluids*, 106, pp. 42–49. 2015. DOI:10.1016/j.supflu.2015.05.023
- [170] Men'shutina, N. V., Katalevich, A. M., Smirnova, I. "Preparation of silica-based aerogels by supercritical drying". *Russian Journal of Physical Chemistry B*, 8(7), pp. 973–979. 2014. DOI:10.1134/S1990793114070100
- [171] Özbakır, Y., Erkey, C. "Experimental and theoretical investigation of supercritical drying of silica alcogels". *The Journal of Supercritical Fluids*, 98, pp. 153–166. 2015. DOI:10.1016/j.supflu.2014.12.001
- [172] Kraan, M. Van der. *Process and equipment development for textile dyeing in supercritical carbon dioxide*. Thesis, TU Delft. 2005.
- [173] Kjellow, A. W., Henriksen, O. "Supercritical wood impregnation". *The Journal of Supercritical Fluids*, 50(3), pp. 297–304. 2009. DOI:10.1016/j.supflu.2009.06.013

- [174] Giray, S., Bal, T., Kartal, A. M., Kızılel, S., Erkey, C. "Controlled drug delivery through a novel PEG hydrogel encapsulated silica aerogel system". *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 100A(5), pp. 1307–1315. 2012. DOI:10.1002/jbm.a.34056
- [175] Mohammadian, M., Jafarzadeh Kashi, T. S., Erfan, M., Soorbaghi, F. P. "Synthesis and characterization of silica aerogel as a promising drug carrier system". *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 44, pp. 205–212. 2018. DOI:10.1016/j.jddst.2017.12.017
- [176] Smirnova, I., Suttiruengwong, S., Arlt, W. "Aerogels: tailor-made carriers for immediate and prolonged drug release". *KONA Powder and Particle Journal*, 23(March), pp. 86–97. 2005. DOI:10.14356/kona.2005012
- [177] Gorle, B. S. K., Smirnova, I., Arlt, W. "Adsorptive crystallization of benzoic acid in aerogels from supercritical solutions". *The Journal of Supercritical Fluids*, 52(3), pp. 249–257. 2010. DOI:10.1016/j.supflu.2010.01.006
- [178] Caputo, G. "Fixed Bed Adsorption of drugs on silica aerogel from supercritical carbon dioxide solutions". *International Journal of Chemical Engineering*, 2013, pp. 1–7. 2013. DOI:10.1155/2013/752719
- [179] Nagy, Z. K., Sauceau, M., Nyúl, K., Rodier, E., Vajna, B., Marosi, G., Fages, J. "Use of supercritical CO<sub>2</sub>-aided and conventional melt extrusion for enhancing the dissolution rate of an active pharmaceutical ingredient". *Polymers for Advanced Technologies*, 23(5), pp. 909–918. 2012. DOI:10.1002/pat.1991
- [180] Reverchon, E., Adami, R., Cardea, S., Porta, G. Della. "Supercritical fluids processing of polymers for pharmaceutical and medical applications". *The Journal of Supercritical Fluids*, 47(3), pp. 484–492. 2009. DOI:10.1016/j.supflu.2008.10.001
- [181] Champeau, M., Thomassin, J.-M., Tassaing, T., Jérôme, C. "Drug loading of polymer implants by supercritical CO<sub>2</sub> assisted impregnation: A review". *Journal of Controlled Release*, 209, pp. 248–259. 2015. DOI:10.1016/j.jconrel.2015.05.002
- [182] Kikic, I., Vecchione, F. "Supercritical impregnation of polymers". *Current Opinion in Solid State and Materials Science*, 7(4–5), pp. 399–405. 2003. DOI:10.1016/j.cossms.2003.09.001
- [183] Weidner, E. "Impregnation via supercritical CO<sub>2</sub> –What we know and what we need to know". *The Journal of Supercritical Fluids*, 134, pp. 220–227. 2018. DOI:10.1016/j.supflu.2017.12.024
- [184] Duarte, A. R. C., Simplicio, A. L., Vega-González, A., Subra-Paternault, P., Coimbra, P., Gil, M. H., Duarte, C. M. M. "Supercritical fluid impregnation of a biocompatible polymer for ophthalmic drug delivery". *The Journal of Supercritical Fluids*, 42(3), pp. 373–377. 2007. DOI:10.1016/j.supflu.2007.01.007
- [185] Hauenstein, O., Agarwal, S., Greiner, A. "Bio-based polycarbonate as synthetic toolbox". *Nature Communications*, 7, pp. 11862. 2016. DOI:10.1038/ncomms11862
- [186] Sun, Y., Matsumoto, M., Kitashima, K., Haruki, M., Kihara, S., Takishima, S. "Solubility and diffusion coefficient of supercritical-CO<sub>2</sub> in polycarbonate and CO<sub>2</sub> induced crystallization of polycarbonate". *The Journal of Supercritical Fluids*, 95, pp. 35–43. 2014. DOI:10.1016/j.supflu.2014.07.018
- [187] Lan, Q., Yu, J., Zhang, J., He, J. "Enhanced crystallization of bisphenol A



- polycarbonate in thin and ultrathin films by supercritical carbon dioxide". *Macromolecules*, 44(14), pp. 5743–5749. 2011. DOI:10.1021/ma102797r
- [188] Goodship, V., Ogur, E. O. *Polymer processing with supercritical fluids*. ISBN 1-85957-494-7 Rapra Technology Limited. 2005.
- [189] Fleming, O. S., Kazarian, S. G. "Polymer processing with supercritical fluids". In *Supercritical Carbon Dioxide* (pp. 205–238). Weinheim, FRG: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. 2006. DOI:10.1002/3527606726.ch10
- [190] Kazarian, S. G. "Polymer processing with supercritical fluids". *Polymer Science Ser C*, 42(1), pp. 78–101. 2000.
- [191] Yeo, S.-D., Kiran, E. "Formation of polymer particles with supercritical fluids: A review". *The Journal of Supercritical Fluids*, 34(3), pp. 287–308. 2005. DOI:10.1016/j.supflu.2004.10.006
- [192] Kikic, I. "Polymer–supercritical fluid interactions". *The Journal of Supercritical Fluids*, 47(3), pp. 458–465. 2009. DOI:10.1016/j.supflu.2008.10.016
- [193] Cooper, A. I. "Polymer synthesis and processing using supercritical carbon dioxide". *Journal of Materials Chemistry*, 10, pp. 207–234. 2000. DOI: 10.1039/A906486I
- [194] Scholsky, K. M. "Polymerization reactions at high pressure and supercritical conditions". *The Journal of Supercritical Fluids*, 6(2), pp. 103–127. 1993. DOI:10.1016/0896-8446(93)90025-S
- [195] Kiran, E. "Polymer miscibility, phase separation, morphological modifications and polymorphic transformations in dense fluids". *The Journal of Supercritical Fluids*, 47(3), pp. 466–483. 2009. DOI:10.1016/j.supflu.2008.11.010
- [196] Nalawade, S. P., Picchioni, F., Janssen, L. P. B. M. "Supercritical carbon dioxide as a green solvent for processing polymer melts: Processing aspects and applications". *Progress in Polymer Science*, 31(1), pp. 19–43. 2006. DOI:10.1016/j.progpolymsci.2005.08.002
- [197] Sauceau, M., Fages, J., Common, A., Nikitine, C., Rodier, E. "New challenges in polymer foaming: A review of extrusion processes assisted by supercritical carbon dioxide". *Progress in Polymer Science*, 36(6), pp. 749–766. 2011. DOI:10.1016/j.progpolymsci.2010.12.004
- [198] Liang, J., Huang, Y.-B., Cao, R. "Metal–organic frameworks and porous organic polymers for sustainable fixation of carbon dioxide into cyclic carbonates". *Coordination Chemistry Reviews*, 378, pp. 32–65. 2019. DOI:10.1016/j.ccr.2017.11.013
- [199] Olajire, A. A. "Valorization of greenhouse carbon dioxide emissions into value-added products by catalytic processes". *Journal of CO<sub>2</sub> Utilization*, 3–4, pp. 74–92. 2013. DOI:10.1016/j.jcou.2013.10.004
- [200] Yuan, Z., Eden, M. R., Gani, R. "Toward the development and deployment of large-scale carbon dioxide capture and conversion processes". *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 55(12), pp. 3383–3419. 2016. DOI:10.1021/acs.iecr.5b03277
- [201] Appel, A. M., Bercaw, J. E., Bocarsly, A. B., Dobbek, H., DuBois, D. L., Dupuis, M., ... Waldrop, G. L. "Frontiers, opportunities, and challenges in biochemical and chemical catalysis of CO<sub>2</sub> fixation". *Chemical Reviews*, 113(8), pp. 6621–6658. 2013. DOI:10.1021/cr300463y

- [202] Lu, J., Wilkinson, M., Haszeldine, R. S., Fallick, A. E. "Long-term performance of a mudrock seal in natural CO<sub>2</sub> storage". *Geology*, 37(1), pp. 35–38. 2009. DOI:10.1130/G25412A.1
- [203] Liu, F., Lu, P., Griffith, C., Hedges, S. W., Soong, Y., Hellevang, H., Zhu, C. "CO<sub>2</sub>–brine–caprock interaction: Reactivity experiments on Eau Claire shale and a review of relevant literature". *International Journal of Greenhouse Gas Control*, 7, pp. 153–167. 2012. DOI:10.1016/j.ijggc.2012.01.012
- [204] Wang, X., Alvarado, V., Swoboda-Colberg, N., Kaszuba, J. P. "Reactivity of dolomite in water-saturated supercritical carbon dioxide: Significance for carbon capture and storage and for enhanced oil and gas recovery". *Energy Conversion and Management*, 65, pp. 564–573. 2013. DOI:10.1016/j.enconman.2012.07.024
- [205] Cheah, W. Y., Ling, T. C., Juan, J. C., Lee, D.-J., Chang, J.-S., Show, P. L. "Biorefineries of carbon dioxide: From carbon capture and storage (CCS) to bioenergies production". *Bioresource Technology*, 215, pp. 346–356. 2016. DOI:10.1016/j.biortech.2016.04.019
- [206] Cinar, Y., Riaz, A. "Carbon dioxide sequestration in saline formations: Part 2—Review of multiphase flow modeling". *Journal of Petroleum Science and Engineering*, 124, pp. 381–398. 2014. DOI:10.1016/j.petrol.2014.07.023
- [207] Riaz, A., Cinar, Y. "Carbon dioxide sequestration in saline formations: Part I—Review of the modeling of solubility trapping". *Journal of Petroleum Science and Engineering*, 124, pp. 367–380. 2014. DOI:10.1016/j.petrol.2014.07.024
- [208] Keskin, S., Kayrak-Talay, D., Akman, U., Hortaçsu, Ö. "A review of ionic liquids towards supercritical fluid applications". *Journal of Supercritical Fluids*. Elsevier. 2007, November 1. DOI:10.1016/j.supflu.2007.05.013
- [209] Aghaie, M., Rezaei, N., Zendejboudi, S. "A systematic review on CO<sub>2</sub> capture with ionic liquids: Current status and future prospects". *Renewable and Sustainable Energy Reviews*. Pergamon. 2018, November 1. DOI:10.1016/j.rser.2018.07.004
- [210] Cole-Hamilton, D. J. "Homogeneous catalysis--new approaches to catalyst separation, recovery, and recycling". *Science*, 299(5613), pp. 1702–1706. 2003. DOI:10.1126/SCIENCE.1081881
- [211] Matsuda, T. "Recent progress in biocatalysis using supercritical carbon dioxide". *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 115(3), pp. 233–241. 2013. DOI:10.1016/J.JBIOSC.2012.10.002
- [212] Holbrey, J. D., Reichert, W. M., Tkatchenko, I., Bouajila, E., Walter, O., Tommasi, I., Rogers, R. D. "1,3-Dimethylimidazolium-2-carboxylate: the unexpected synthesis of an ionic liquid precursor and carbene-CO<sub>2</sub> adduct. *Chemical Communications*, 9(1), pp. 28–29. 2003. DOI:10.1039/b211519k
- [213] Tommasi, I., Sorrentino, F. "Synthesis of 1,3-dialkylimidazolium-2-carboxylates by direct carboxylation of 1,3-dialkylimidazolium chlorides with CO<sub>2</sub>". *Tetrahedron Letters*, 47(36), pp. 6453–6456. 2006. DOI:10.1016/j.tetlet.2006.06.106
- [214] Yim, J.-H., Ha, S.-J., Lim, J. S. "Measurement and correlation of CO<sub>2</sub> solubility in 1-ethyl-3-methylimidazolium ([EMIM]) cation-based ionic liquids: [EMIM][Ac], [EMIM][Cl], and [EMIM][MeSO<sub>4</sub>]". *Journal of Chemical & Engineering Data*, 63(3), pp. 508–518. 2018. DOI:10.1021/acs.jced.7b00532

- [215] Lőrincz, L. *Ibuprofén rezolválása szuperkritikus szén-dioxid alkalmazásával*. PhD értekezés. Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem. 2018.
- [216] Metz, B., Davidson, O., de Coninck, H., Loos, M., Meyer, L. (Eds.). *IPCC, 2005: IPCC Special report on carbon dioxide capture and storage*. Cambridge, United Kingdom and New York, NY, USA: Cambridge University Press. 2005. Retrieved from [https://www.ipcc.ch/site/assets/uploads/2018/03/srccs\\_wholereport-1.pdf](https://www.ipcc.ch/site/assets/uploads/2018/03/srccs_wholereport-1.pdf)
- [217] Rogelj, J., Shindell, D., Jiang, K. "IPCC report 2018, chapter 2: Mitigation Pathways Compatible with 1.5 °C in the Context of Sustainable Development" (p. 82). Pallav Purohit. 2018. Retrieved from [https://www.ipcc.ch/site/assets/uploads/sites/2/2019/02/SR15\\_Chapter2\\_Low\\_Res.pdf](https://www.ipcc.ch/site/assets/uploads/sites/2/2019/02/SR15_Chapter2_Low_Res.pdf)
- [218] Kashintseva, V., Strielkowski, W., Streimikis, J., Veynbender, T. "Consumer attitudes towards industrial CO<sub>2</sub> capture and storage products and technologies". *Energies*, 11(10), pp. 2787. 2018. DOI:10.3390/en11102787
- [219] Bildstein, O., Kervévan, C., Lagneau, V., Delaplace, P., Crédoz, A., Audigane, P., Jullien, M. "Modélisation intégrée de l'intégrité des roches de couverture dans le contexte du stockage du CO<sub>2</sub>: Évolution des propriétés de transport et impact sur les performances et la sûreté du stockage". *Oil and Gas Science and Technology*, 65(3), pp. 485–502. 2010. DOI:10.2516/ogst/2010006
- [220] Chiquet, P., Thibeau, S., Lescanne, M., Prinet, C. "Geochemical assessment of the injection of CO<sub>2</sub> into Rousse depleted gas reservoir Part II: Geochemical impact of the CO<sub>2</sub> injection". *Energy Procedia*, 37, pp. 6383–6394. 2013. DOI:10.1016/j.egypro.2013.06.568
- [221] Zerai, B., Saylor, B. Z., Matisoff, G. "Computer simulation of CO<sub>2</sub> trapped through mineral precipitation in the Rose Run Sandstone, Ohio". *Applied Geochemistry*, 21(2), pp. 223–240. 2006. DOI:10.1016/j.apgeochem.2005.11.002
- [222] Bourg, I. C., Beckingham, L. E., DePaolo, D. J. "The nanoscale basis of CO<sub>2</sub> trapping for geologic storage". *Environmental Science and Technology*. American Chemical Society. 2015, September 20. DOI:10.1021/acs.est.5b03003
- [223] Haase, C., Dethlefsen, F., Ebert, M., Dahmke, A. "Uncertainty in geochemical modelling of CO<sub>2</sub> and calcite dissolution in NaCl solutions due to different modelling codes and thermodynamic databases". *Applied Geochemistry*, 33, pp. 306–317. 2013. DOI:10.1016/j.apgeochem.2013.03.001
- [224] Haase, C., Ebert, M., Dethlefsen, F. "Uncertainties of geochemical codes and thermodynamic databases for predicting the impact of carbon dioxide on geologic formations". *Applied Geochemistry*, 67, pp. 81–92. 2016. DOI:10.1016/j.apgeochem.2016.01.008
- [225] Holzheid, A. "Dissolution kinetics of selected natural minerals relevant to potential CO<sub>2</sub> -injection sites – Part 1: A review". *Chemie der Erde - Geochemistry*, 76(4), pp. 621–641. 2016. DOI:10.1016/j.chemer.2016.09.007
- [226] Holzheid, A. "Dissolution kinetics of selected natural minerals relevant to potential CO<sub>2</sub> -injection sites – Part 2: Dissolution and alteration of carbonates and feldspars in CO<sub>2</sub> -bearing brines". *Chemie der Erde - Geochemistry*, 76(4), pp. 643–657. 2016. DOI:10.1016/j.chemer.2016.09.008
- [227] Beier, K. *CO<sub>2</sub> - Sequestration on laboratory scale: geochemical interactions between injected CO<sub>2</sub>, saline fluid phases, and potential reservoir materials*.

- Universitätsbibliothek Kiel. 2012. Retrieved from [https://macau.uni-kiel.de/servlets/MCRFileNodeServlet/dissertation\\_derivate\\_00004307/Monographie.pdf](https://macau.uni-kiel.de/servlets/MCRFileNodeServlet/dissertation_derivate_00004307/Monographie.pdf)
- [228] Pool, K. H., Raney, P. J., Shannon, D. W. *Calcite solubility in simulated geothermal brines*. Richland, WA. 1987. DOI:10.2172/7057097
- [229] Ellis, A. J. "The solubility of calcite in sodium chloride solutions at high temperatures". *American Journal of Science*, 261(3), pp. 259–267. 1963. DOI:10.2475/ajs.261.3.259
- [230] Deng, K., Lin, Y., Ning, H., Liu, W., Singh, A., Zhang, G. "Influences of temperature and pressure on CO<sub>2</sub> solubility in saline solutions in simulated oil and gas well environments". *Applied Geochemistry*, 99, pp. 22–30. 2018. DOI:10.1016/j.apgeochem.2018.10.013
- [231] Bando, S., Takemura, F., Nishio, M., Hihara, E., Akai, M. "Solubility of CO<sub>2</sub> in aqueous solutions of NaCl at (30 to 60) °C and (10 to 20) MPa". *Journal of Chemical & Engineering Data*, 48(3), pp. 576–579. 2003. DOI:10.1021/je0255832
- [232] Duan, Z., Li, D. "Coupled phase and aqueous species equilibrium of the H<sub>2</sub>O–CO<sub>2</sub>–NaCl–CaCO<sub>3</sub> system from 0 to 250 °C, 1 to 1000bar with NaCl concentrations up to saturation of halite". *Geochimica et Cosmochimica Acta*, 72(20), pp. 5128–5145. 2008. DOI:10.1016/j.gca.2008.07.025
- [233] Holzheid, A. "Dissolution kinetics of selected natural minerals relevant to potential CO<sub>2</sub>-injection sites – Part 1: A review". *Chemie der Erde - Geochemistry*, 76(4), pp. 621–641. 2016. DOI:10.1016/j.chemer.2016.09.007
- [234] Finneran, D. W., Morse, J. W. "Calcite dissolution kinetics in saline waters". *Chemical Geology*, 268(1–2), pp. 137–146. 2009. DOI:10.1016/j.chemgeo.2009.08.006
- [235] Dalkhaa, C., Okandan, E. "Sayindere cap rock integrity during possible CO<sub>2</sub> sequestration in Turkey". *Energy Procedia*, 4, pp. 5350–5357. 2011. DOI:10.1016/j.egypro.2011.02.517
- [236] Jobard, E., Sterpenich, J., Pironon, J., Corvisier, J., Jouanny, M., Randi, A. "Experimental simulation of the impact of a thermal gradient during geological sequestration of CO<sub>2</sub>: The COTAGES experiment". *International Journal of Greenhouse Gas Control*, 12, pp. 56–71. 2013. DOI:10.1016/j.ijggc.2012.11.001
- [237] Monne, J., Prinet, C. "Lacq-Rousse Industrial CCS Reference Project: description and operational feedback after two and half years of operation". *Energy Procedia*, 37, pp. 6444–6457. 2013. DOI:10.1016/j.egypro.2013.06.574
- [238] Gao, S., Wei, N., Li, X., Wang, Y., Wang, Q. "Cap rock CO<sub>2</sub> breakthrough pressure measurement apparatus and application in Shenhua CCS Project". *Energy Procedia*, 63, pp. 4766–4772. 2014. DOI:10.1016/j.egypro.2014.11.507
- [239] Szabó, Z., Hellevang, H., Király, C., Sendula, E., Kónya, P., Falus, G., Szabó, C. "Experimental-modelling geochemical study of potential CCS caprocks in brine and CO<sub>2</sub> -saturated brine". *International Journal of Greenhouse Gas Control*, 44, pp. 262–275. 2016. DOI:10.1016/j.ijggc.2015.11.027
- [240] Pearce, J. K., Dawson, G. K. W., Law, A. C. K., Biddle, D., Golding, S. D. "Reactivity of micas and cap-rock in wet supercritical CO<sub>2</sub> with SO<sub>2</sub> and O<sub>2</sub> at CO<sub>2</sub> storage conditions". *Applied Geochemistry*, 72, pp. 59–76. 2016. DOI:10.1016/J.APGEOCHEM.2016.06.010

- [241] "Na-Montmorillonite SWy-2, 25-50 microns | GhoSST | SSHADE". (n.d.) Retrieved March 9, 2019, from [https://www.sshade.eu/data/MATMIN\\_SWy2\\_BS\\_20140812\\_200](https://www.sshade.eu/data/MATMIN_SWy2_BS_20140812_200)
- [242] Min, Y., Kim, D., Jun, Y.-S. "Effects of Na + and K + exchange in interlayers on biotite dissolution under high-temperature and high-CO<sub>2</sub> -pressure conditions". *Environmental Science & Technology*, 52(22), pp. 13638–13646. 2018. DOI:10.1021/acs.est.8b04623
- [243] Gallagher, P. M., Coffey, M. P., Krukoniš, V. J., Klasutis, N. "Gas antisolvent recrystallization: new process to recrystallize compounds insoluble in supercritical fluids" (pp. 334–354). 1989. DOI:10.1021/bk-1989-0406.ch022
- [244] Reverchon, E., Della Porta, G. "Particle design using supercritical fluids". *Chemical Engineering & Technology*, 26(8), pp. 840–845. 2003. DOI:10.1002/ceat.200300005
- [245] Reverchon, E. "Supercritical antisolvent precipitation of micro- and nano-particles". *The Journal of Supercritical Fluids*, 15(1), pp. 1–21. 1999. DOI:10.1016/S0896-8446(98)00129-6
- [246] York, P., Kompella, U.B., Shekunov, B.Y. (eds) *Supercritical Fluid Technology for Drug Product Development*. CRC Press. 2004.
- [247] Palakodaty, S., York, P. "Phase behavioral effects on particle formation processes using supercritical fluids". *Pharmaceutical Research*, 16(7), pp. 976–985. 1999. DOI:10.1023/A:1011957512347
- [248] Knez, Z., Weidner, E. "Particles formation and particle design using supercritical fluids". *Current Opinion in Solid State and Materials Science*, 7(4–5), pp. 353–361. 2003. DOI:10.1016/j.cossms.2003.11.002
- [249] Hadiwinoto, G. D., Lip Kwok, P. C., Lakerveld, R. "A review on recent technologies for the manufacture of pulmonary drugs". *Therapeutic Delivery*, 9(1), pp. 47–70. 2018. DOI:10.4155/tde-2017-0083
- [250] Kankala, R. K., Zhang, Y. S., Wang, S.-B., Lee, C.-H., Chen, A.-Z. "Supercritical fluid technology: an emphasis on drug delivery and related biomedical applications". *Advanced Healthcare Materials*, 6(16), pp. 1700433. 2017. DOI:10.1002/adhm.201700433
- [251] Martín, A., Cocero, M. J. "Micronization processes with supercritical fluids: Fundamentals and mechanisms". *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60(3), pp. 339–350. 2008. DOI:10.1016/j.addr.2007.06.019
- [252] Dehghani, F., Foster, N. R. "Dense gas anti-solvent processes for pharmaceutical formulation". *Current Opinion in Solid State and Materials Science*, 7(4–5), pp. 363–369. 2003. DOI:10.1016/j.cossms.2003.11.001
- [253] Shariati, A., Peters, C. J. "Recent developments in particle design using supercritical fluids". *Current Opinion in Solid State and Materials Science*, 7(4–5), pp. 371–383. 2003. DOI:10.1016/j.cossms.2003.12.001
- [254] Owens, J. L., Anseth, K. S., Randolph, T. W. "Compressed antisolvent precipitation and photopolymerization to form highly cross-linked polymer particles". *Macromolecules*, 35(11), pp. 4289–4296. 2002. DOI:10.1021/ma011955k
- [255] Meneses, M. A., Caputo, G., Scognamiglio, M., Reverchon, E., Adami, R. "Antioxidant phenolic compounds recovery from *Mangifera indica* L. by-products by

- supercritical antisolvent extraction". *Journal of Food Engineering*, 163, pp. 45–53. 2015. DOI:10.1016/j.jfoodeng.2015.04.025
- [256] Floris, T., Filippino, G., Scrugli, S., Pinna, M. B., Argiolas, F., Argiolas, A., Reverchon, E. "Antioxidant compounds recovery from grape residues by a supercritical antisolvent assisted process". *Journal of Supercritical Fluids*, 54(2), pp. 165–170. 2010. DOI:10.1016/j.supflu.2010.04.006
- [257] Marqués, J. L., Porta, G. Della, Reverchon, E., Renuncio, J. A. R., Mainar, A. M. "Supercritical antisolvent extraction of antioxidants from grape seeds after vinification". *Journal of Supercritical Fluids*, 82, pp. 238–243. 2013. DOI:10.1016/j.supflu.2013.07.005
- [258] Sánchez-Camargo, A. P., Mendiola, J. A., Valdés, A., Castro-Puyana, M., García-Cañas, V., Cifuentes, A., Ibáñez, E. "Supercritical antisolvent fractionation of rosemary extracts obtained by pressurized liquid extraction to enhance their antiproliferative activity". *Journal of Supercritical Fluids*, 107, pp. 581–589. 2016. DOI:10.1016/j.supflu.2015.07.019
- [259] Chinnarasu, C., Montes, A., Fernandez-Ponce, M. T., Casas, L., Mantell, C., Pereyra, C., Patabhi, S. "Natural antioxidant fine particles recovery from Eucalyptus globulus leaves using supercritical carbon dioxide assisted processes". *Journal of Supercritical Fluids*, 101, pp. 161–169. 2015. DOI:10.1016/j.supflu.2015.03.013
- [260] Torres, A. R. C., Santana, A. L., Santos, D. T., A. Meireles, M. A. "Perspectives on the application of supercritical antisolvent fractionation process for the purification of plant extracts: effects of operating parameters and patent survey". *Recent Patents on Engineering*, 10(2), pp. 88–97. 2016. DOI:10.2174/1872212110666160311201756
- [261] Catchpole, O. ., Grey, J. ., Mitchell, K. ., Lan, J. . "Supercritical antisolvent fractionation of propolis tincture". *The Journal of Supercritical Fluids*, 29(1–2), pp. 97–106. 2004. DOI:10.1016/S0896-8446(03)00033-0
- [262] Martín, L., González-Coloma, A., Adami, R., Scognamiglio, M., Reverchon, E., Porta, G. Della, Mainar, A. M. "Supercritical antisolvent fractionation of ryanodol from *Persea indica*". *The Journal of Supercritical Fluids*, 60, pp. 16–20. 2011. DOI:10.1016/j.supflu.2011.03.012
- [263] Gonzalez-Coloma, A., Martín, L., Mainar, A. M., Urieta, J. S., Fraga, B. M., Rodríguez-Vallejo, V., Díaz, C. E. "Supercritical extraction and supercritical antisolvent fractionation of natural products from plant material: comparative results on *Persea indica*". *Phytochemistry Reviews*, 11(4), pp. 433–446. 2012. DOI:10.1007/s11101-012-9267-z
- [264] Mendiola, J. A., Castro-Puyana, M., Cifuentes, A., Herrero, M., Ibáñez, E. "Supercritical antisolvent fractionation of antioxidant extracts obtained using pressurized liquid extraction". In *III Iberoamerican Conference on Supercritical Fluids* (pp. 1–5). Cartagena de Indias, Columbia. 2013. Retrieved from [http://digital.csic.es/bitstream/10261/109503/1/Supercritical antisolvent fractionation.pdf](http://digital.csic.es/bitstream/10261/109503/1/Supercritical%20antisolvent%20fractionation.pdf)
- [265] Kordikowski, A., York, P., Latham, D. "Resolution of ephedrine in supercritical CO<sub>2</sub>: A novel technique for the separation of chiral drugs". *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 88(8), pp. 786–791. 1999. DOI:10.1021/js980459f
- [266] Martín, A., Cocero, M. J. "Separation of enantiomers by diastereomeric salt formation

- and precipitation in supercritical carbon dioxide". *The Journal of Supercritical Fluids*, 40(1), pp. 67–73. 2007. DOI:10.1016/j.supflu.2006.03.018
- [267] Fogassy, E., Lopata, A., Faigl, F., Darvas, F., Ács, M., Tőke, L. "A quantitative approach to optical resolution". *Tetrahedron Letters*, 21(7), pp. 647–650. 1980. DOI:10.1016/S0040-4039(01)85582-9
- [268] Kmecz, I., Simándi, B., Bálint, J., Székely, E., Fogassy, E., Kemény, S. "Optical resolution of 6-fluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline by supercritical fluid extraction". *Chirality*, 13(9), pp. 568–570. 2001. DOI:10.1002/chir.1178
- [269] Ebbbers, E. J., Plum, B. J. M., Ariaans, G. J. A., Kaptein, B., Broxterman, Q. B., Bruggink, A., Zwanenburg, B. "New resolving bases for ibuprofen and mandelic acid: qualification by binary phase diagrams". *Tetrahedron: Asymmetry*, 8(24), pp. 4047–4057. 1997. DOI:10.1016/S0957-4166(97)00557-0
- [270] Faigl, F., Fogassy, E., Nógrádi, M., Pálovics, E., Schindler, J. "Separation of non-racemic mixtures of enantiomers: an essential part of optical resolution". *Organic & Biomolecular Chemistry*, 8(5), pp. 947–959. 2010. DOI:10.1039/b917564d
- [271] J. Jaques, A. Collet, and S. H. W. : *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, J. W. *Berichte der Bunsengesellschaft für physikalische Chemie*. New York: John Wiley & Sons, Inc. 1981.

## Hivatkozott saját, a PhD fokozatszerzés éve után megjelent publikációk

---

- [I] Székely, E., Mucsina, G., Tokai, Zs., Dudás, J., Vágó, Á., Kalocsai, P., Törő, M., Simándi, B. "Oldhatóság és viszkozitás mérése szén-dioxidban", *Szuperkritikus Oldószerek Műveleti és Analitikai Alkalmazása*, Budapest, Magyarország, 2012.05.24. p. 18.
- [II] Molnár, P., Thorey, P., Bánsághi, B., Székely, E., Poppe, L., Tomin, A., Kemény, S., Fogassy, E., Simándi, B., "Resolution of racemic trans-1,2-cyclohexanediol with tartaric acid", *Tetrahedron: Asymmetry*, 19(13), pp. 1587-1592. 2008. DOI: 10.1016/j.tetasy.2008.06.023.
- [III] Thorey, P., Bombicz, P., Szilágyi, I.M., Molnár, P., Bánsághi, Gy., Székely, E., Simándi, B., Párkányi, L., Pokol, Gy., Madarász, J. "Co-crystal of (R,R)-1,2-cyclohexanediol with (R,R)-tartaric acid, a key structure in resolution of the ( $\pm$ )-trans-diol by supercritical extraction, and the related ternary phase system", *Thermochimica Acta*, 497(1–2), pp. 129-136. 2010. DOI: 10.1016/j.tca.2009.09.001.
- [IV] Székely, E., Bánsághi, Gy., Thorey, P., Molnár, P., Madarász, J., Vida, L., Simándi, B., "Environmentally benign chiral resolution of trans -1,2-Cyclohexanediol by two-step supercritical fluid extraction", *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 49(19), pp. 9349-9354. 2010. DOI: 10.1021/ie101107u
- [V] Bánsághi, Gy., Székely, E., Sevillano, D.M., Juvancz, Z., Simándi, B., "Diastereomer salt formation of ibuprofen in supercritical carbon dioxide", *The Journal of Supercritical Fluids*, 69, pp. 113-116. 2012. DOI:10.1016/j.supflu.2012.05.016.
- [VI] Varga, D., Bánsághi, Gy., Martínez Pérez, J.A., Miskolczi, S., Hegedűs, L., Simándi, B., Székely, E. "Chiral resolution of racemic cyclopropanecarboxylic acids in supercritical carbon dioxide", *Chemical Engineering & Technology*, 37(11), pp. 1885-1890. 2014. DOI: 10.1002/ceat.201300720
- [VII] Kmecz, I., Varga, Zs., Székely, E., "One pot kinetic resolution and product separation with corn germ oil and supercritical carbon dioxide", *The Journal of Supercritical Fluids*, 141, pp. 218-223. 2018. DOI: 10.1016/j.supflu.2018.01.014
- [VIII] Székely, E., Utczás, M., Simándi, B., "Kinetic enzymatic resolution in scCO<sub>2</sub> – Design of continuous reactor based on batch experiments", *The Journal of Supercritical Fluids*, 79, pp. 127-132. 2012. DOI: 10.1016/j.supflu.2012.11.016
- [IX] Botos, Á., Khlobystov, A.N., Botka, B., Hackl, R., Székely, E., Simándi, B., Kamarás, K., "Investigation of fullerene encapsulation in carbon nanotubes using a complex approach based on vibrational spectroscopy", *Physica Status Solidi B*, 247, pp. 2743-2745. 2010. DOI:10.1002/pssb.201000375
- [X] Maggini, L., Füstös, M.-E., Chamberlain, T.W., Cebrián, C., Natali, M., Pietraszkiewicz, M., Pietraszkiewicz, O., Székely, E., Kamarás, K., De Cola, L., et al., "Fullerene-driven encapsulation of a luminescent Eu(III) complex in carbon nanotubes", *Nanoscale*, 6(5), pp. 2887-2894. 2014. DOI: 10.1039/C3NR05876
- [XI] Botka, B., Füstös, M.-E., Klupp, G., Kocsis, D., Székely, E., Utczás, M., Simándi, B., Botos, Á., Hackl, R., Kamarás, K., "Low-temperature encapsulation of coronene



- in carbon nanotubes". *Physica Status Solidi B*, 249, pp. 2432-2435. 2012. DOI:10.1002/pssb.201200349
- [XII] Czakkel, O., Székely, E., Koczka, B., Geissler, E., László, K., "Drying of resorcinol–formaldehyde gels with CO<sub>2</sub> medium", *Microporous and Mesoporous Materials*, 148(1), pp. 34-42. 2012. DOI:10.1016/j.micromeso.2011.07.008.
- [XIII] Varga, D., Alkin, S., Glusnitz, P., Péter-Szabó, B., Székely, E., Gamse, T., "Supercritical fluid dyeing of polycarbonate in carbon dioxide", *The Journal of Supercritical Fluids*, 116, 2016., pp. 111-116, DOI: 10.1016/j.supflu.2016.05.018
- [XIV] Kelemen, Z., Péter-Szabó, B., Hollóczki, O., Firaha, D. S., Kirchner, B., Nagy, J., Nyulászi, L., Székely, E. "An abnormal N-heterocyclic carbene-carbon dioxide adduct from imidazolium acetate ionic liquids: the importance of basicity". *Chemistry - A European Journal*, 20(40), pp. 13002–13008. 2014. DOI:10.1002/chem.201402912
- [XV] Madarász, J., Halász, J., Bánsághi, Gy., Varga, D., Simándi, B., Pokol, Gy., Székely, E. "Ammonium carbamate type self-derivative salts of (*R*-) and racemic  $\alpha$ -methylbenzylamine". *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 111(1), pp. 567–574. 2013. DOI:10.1007/s10973-011-2174-5
- [XVI] Lőrincz, L., Hovonyecz, Zs., Madarász, J., Varga, E., Székely, E., "Resolution of ibuprofen with primary amine carbamates in supercritical carbon dioxide" *Periodica polytechnica chemical engineering*, 63(2), pp. 312-317. 2019. DOI: 10.3311/PPch.12918
- [XVII] Vörös Cs., Dudás J., Jónap K., Kalocsai P., Törő M., Székely E., Simándi B., Vágó Á., "Development of chemicals and evaluation methods for enhancement of CO<sub>2</sub> EOR conformance", in: *Challenges and Future Technologies in EOR Implementation*, Szolnok, Magyarország (2013) Paper: 4
- [XVIII] Lévai, Gy., Berta, M., Király, Cs., Falus, Gy., Gresits, I., Szabó, Cs., Székely, E. "Effects of supercritical carbon dioxide on rocks having carbon dioxide storage potential". *Hungarian Journal of Industry and Chemistry*, 39 pp. 433-436. 2011.
- [XIX] Berta, M., Király, Cs., Lévai, Gy., Falus, Gy., Szabó, Cs., Sciarpetti, G., Zilahi-Sebess, L., Székely, E. "Carbon capture and sequestration: A preliminary study on its determinant geochemical processes on Pannonian sedimentary formations". *Magyar Geofizika*, 53(4) pp. 258-266. 2012.
- [XX] Sendula, E., Páles, M., Péter-Szabó, B., Udvardi, B., Kovács, I., Kónya, P., Freiler, Á., Besnyi, A., Király, Cs., Székely E., Szabó, Cs., Falus, G., "Experimental Study of CO<sub>2</sub>-saturated Water – Illite/Kaolinite/Montmorillonite System at 70-80 °C, 100-105 Bar". *Energy Procedia*, 114, pp. 4934–4947. 2017. DOI:10.1016/j.egypro.2017.03.1635
- [XXI] Szabó, Zs., Hegyfalvi, Cs., Freiler, Á., Udvardi, B., Kónya, P., Király, Cs., Székely, E., Falus, Gy., "Geochemical reactions of Na-montmorillonite in dissolved scCO<sub>2</sub> in relevance of modeling caprock behavior in CO<sub>2</sub> geological storage", *Periodica Polytechnica Chemical Engineering*, 63(2), pp. 318-327, DOI: 10.3311/PPch.12850
- [XXII] Bánsághi, Gy., Lőrincz, L., Szilágyi, I.M., Madarász, J., Székely E., "Crystallization and resolution of *cis*-permethric acid with carbon dioxide

- antisolvent", *Chemical Engineering & Technology*, 37(8) pp. 1417-1421, 2014. DOI:10.1002/ceat.201300718
- [XXIII] Lőrincz, L., Bánsághi, Gy., Zsemeri, M., de Simon Brezmes, S., Szilágyi, I.M., Madarász, J., Sohajda, T., Székely, E., "Diastereomeric salt precipitation based resolution of ibuprofen by gas antisolvent method", *The Journal of Supercritical Fluids*, 118, pp. 48-53., 2016., DOI:10.1016/j.supflu.2016.07.021
- [XXIV] Zodge, A., Kőrösi, M., Tárkányi, M., Madarász, J., Szilágyi, I.M., Sohajda, T., Székely, E., "Gas Antisolvent Approach for the precipitation of  $\alpha$ -methoxyphenylacetic acid – (R)-1-cyclohexylethylamine diastereomeric salt", *Chemical and Biochemical Engineering Quarterly*, 31(3), pp. 335-341., 2017., DOI:10.15255/CABEQ.2016.1023
- [XXV] Lőrincz, L., Zsemeri, M., Bánsághi, Gy., Sohajda, T., Székely, E., "Towards diastereomeric pure salts with antisolvent methods", *Chemical Engineering & Technology*, 41(7), pp. 1466-1472., 2018., DOI:10.1002/ceat.201700429
- [XXVI] Kőrösi, M., Sedon, A., Komka, K., Sohajda, T., Székely, E., "Gas antisolvent fractionation: a new method to obtain enantiopure compounds, a case study on mandelic acid", *Periodica Polytechnica Chemical Engineering*, 63(1), pp. 130-137., DOI:10.3311/PPch.11741
- [XXVII] Lőrincz, L., Tóth, Á., Kondor, L., Kéri, O., Madarász, J., Varga, E., Székely, E., "Gas antisolvent fractionation based optical resolution of ibuprofen with enantiopure phenylglycinol", *Journal of CO<sub>2</sub> Utilization*, 27, pp. 493-499. 2018. DOI:10.1016/j.jcou.2018.09.004
- [XXVIII] Zodge, A., Kőrösi, M., Madarász, J., Szilágyi, I.M., Sohajda, T., Székely, E., "Gas antisolvent fractionation: a new approach for the resolution of 4-chloromandelic acid", *Periodica Polytechnica Chemical Engineering*, 63(2), pp. 303-311, DOI:10.3311/PPch.12910
- [XXIX] Mihalovits, M., Horváth, A., Lőrincz, L., Székely, E. and Kemény, S. (2019) "Model Building on Selectivity of Gas Antisolvent Fractionation Method Using the Solubility Parameter", *Periodica Polytechnica Chemical Engineering*, 63(2), pp. 294-302. doi: <https://doi.org/10.3311/PPch.12855>.
- [XXX] Molnár, P., Bombicz, P., Varga, Cs., Bereczki, L., Székely, E., Pokol, Gy., Fogassy, E., Simándi, B., "Influence of benzylamine on the resolution of ibuprofen with (+)-(R)-phenylethylamine via supercritical fluid extraction", *Chirality*, 21(6), pp. 628-636. 2009. DOI:10.1002/chir.20655
- [XXXI] Kőrösi, M., Madarász, J., Sohajda, T., Székely, E., "Fast further purification of diastereomeric salts of a nonracemic acid by gas antisolvent fractionation", *Chirality*, 29(10) pp. 610-615. 2017. DOI:10.1002/chir.22730
- [XXXII] Kőrösi, M., Madarász, J., Sohajda, T., Székely, E., "A fast, new method to enhance the enantiomeric purity of non-racemic mixtures: self-disproportionation of enantiomers in the gas antisolvent fractionation of chlorine-substituted mandelic acid derivatives", *Tetrahedron-Asymmetry*, 28(11), pp. 1568-1572. 2017. DOI:10.1016/j.tetasy.2017.09.005